Aus der Inneren Abteilung des Städt. Behring-Krankenhauses
Berlin-Zehlendorf
Chefarzt: Professor Dr. med. Fritz A. Pezold

ÜBER DIE VERTEILUNG DER SERUM-LIPIDE BEI ESSENTIELLER HYPERLIPIDAEMIE UND ESSENTIELLER HYPERCHOLESTERINAEMIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gisela Leichsenring
aus Ronneburg/Thür.

1961

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Inneren Abteilung des Städt. Behring-Krankenhauses
Berlin-Zehlendorf
Chefarzt: Professor Dr. med. Fritz A. Pezold

ÜBER DIE VERTEILUNG DER SERUM-LIPIDE BEI ESSENTIELLER HYPERLIPIDAEMIE UND ESSENTIELLER HYPERCHOLESTERINAEMIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gisela Leichsenring
aus Ronneburg/Thür.

Dekan:	Professor Dr. med. Helmut Selbach
Referent:	Professor Dr. med. Fritz A. Pezold
Korreferent:	Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c. Hans Frhr. v. Kreß

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 3. August 1961

Die im Blut vorkommenden Fette und fettartigen Stoffe (Lipoide), die man neuerdings nach dem angloamerikanischen Vorbild unter dem gemeinsamen Oberbegriff Lipide zusammenfaßt, liegen infolge ihrer Bindung an Proteine (Lipoproteide) in löslicher Form vor. Die Proteine stellen dabei die Transportmittel (Vehikel) der Lipide dar.

Ihre physiologischen Konzentrationen schwanken innerhalb eines größeren Bereiches. Die Variationsbreiten betragen:

	Ges. Lip.	Neutralf.	Ges. Chol.	Phos. Lip.
nach Thannhauser	400 -700 mg%	0-200 mg%	150-260 mg%	150-250 mg%
nach Schettler	600-1000 mg%	0-150 mg%	160-220 mg%	180-250 mg%

Es gibt eine Reihe von Vorgängen, bei denen die Konzentrationen der Gesamtlipide bzw. der einzelnen Lipoidfraktionen erhöht sind. Die auf Störungen des Stoffwechsels der Lipide beruhenden klinischen Syndrome werden unter der Bezeichnung Lipidosen zusammengefaßt. Ein Teil von ihnen geht sowohl mit einer Vermehrung der Lipide im Blut als auch in den Organen einher, ein Teil nur mit Lipoidspeicherung in den Organen. Es erscheint daher folgerichtig, mit Schettler in Lipidosen mit Erhöhung der Blutlipidkonzentration und solche mit normalem Blutlipidverhalten einzuteilen.

Als eine besondere Form der mit einer Hyperlipidaemie einhergehenden Lipidosen sieht THANNHAUSER die Transporthyperlipaemie an (86). Es wird dabei mehr Fett aus den Depots an das Plasma abgegeben als in der Zeit verbrannt wird. Der Fettspiegel steigt, bis sich Abgabe und Verbrennung die Waage halten.

Die Fettdepots im subcutanen Gewebe stehen sowohl unter nervöser als auch unter hormonaler Kontrolle. Man nimmt an, daß die nervösen Impulse ein enzymatisches System innerhalb der Fettzellen beeinflussen. Als Ergebnis wird Fett freigesetzt, größtenteils als Neutralfett, teilweise auch als Phospholipide (Lecithin). Die Transporthyperlipaemie ist deshalb hauptsächlich durch eine Neutralfetterhöhung gekennzeichnet.

Eine Störung der Fettabgabe vom Serum an die Depots wird, einem Vorschlag THANNHAUSER's folgend, dagegen als Retentionshyperlipaemie bezeichnet. Als physiologische Form derselben kann man die alimentäre Hyperlipaemie ansehen.

Es wurden im Vorstehenden die Ausdrücke Hyperlipaemie und Hyperlipidaemie nebeneinander gebraucht. Dazu ist folgendes zu bemerken: Ursprünglich bezeichnete man den Befund eines milchig oder sahnig getrübten Serums als Lipaemie. Man hatte dabei die Vorstellung, daß die Anwesenheit von Fett im Blutplasma pathologisch sei. Nachdem man aber heute weiß, daß das Blutplasma auch unter physiologischen Umständen Fette und Lipoide bis zu einer Konzentration von 1 % ent-

hält, hat die Bezeichnung "Lipaemie" ihren ursprünglichen Wortsinn verloren. Folgerichtig wurde in USA das Wort mit dem Zusatz "hyper" versehen, um das Mehr an Lipiden zum Ausdruck zu bringen, das für das Phänomen verantwortlich war.

Nachdem man aber mit dem Wort Lipaemie anfangs allein die charakteristische milchig-sahnige Trübung des Serums im Auge hatte (mit der gleichzeitigen Vorstellung eines über die Norm erhöhten Fettspiegels), sollte man diese Bezeichnung nur für diesen physikalischen Zustand reservieren. Wenn man schon das Zuviel zum Ausdruck bringen möchte, erscheint es nach dem Vorschlag von SCHRADE folgerichtig, den Befund eines erhöhten Plasmalipidspiegels - entsprechend den chemischen Gegebenheiten - "Hyperlipidaemie" zu nennen. Die Bezeichnung "Lipaemie" sollte man aus Gründen der Tradition beibehalten, sie aber nur für die milchig-sahnige Trübung (= Lactescenz) verwenden. Diese Nomenklatur wäre auch insofern korrekt, als nämlich nicht jede Erhöhung des Gesamtlipidspiegels im Blutplasma mit einer lipaemischen Trübung einhergeht. Erinnert sei nur an die Hyperphophatidaemie bei der biliären xanthomatösen Lebercirrhose, die trotz einer extrem hohen Lipidkonzentration im Blutplasma ein klares Serum aufweist.

Man kann die krankhaften Vorgänge, die mit erhöhtem Blutfettspiegel einhergehen, auch nach den zugrundeliegenden pathologischen Vorgängen einteilen in

a) funktionelle,
b) symptomatische,
c) essentielle Hyperlipidaemien.

ad a) Hierher gehört die physiologischerweise auftretende "alimentäre" Lipaemie, die nach der Aufnahme fetthaltiger Nahrung auftritt und je nach Alter 1-6 Stunden nach dem Essen nachweisbar ist.

Aber auch nach der Aufnahme fettfreier Nahrung kann eine leichte Hyperlipidaemie auftreten, wenn die vorangegangene Mahlzeit sehr fettreich war. Man erklärt diese Erscheinung damit, daß ein Teil des Fettes der vorhergehenden Mahlzeit noch in Chylomikronenform in den Darmlymphgefäßen und im Ductus thoracicus verblieben ist und durch den Reiz der erneuten Nahrungszufuhr eine plötzliche Ausschwemmung des Chylus ins Blut erfolgt (SCHETTLER, EGGSTEIN und JOBST (77)).

Eine weitere Hyperlipidaemie tritt bei länger dauerndem Hunger auf (= Hungerlipidaemie). Sie wird als zentral ausgelöste Transporthyperlipidaemie gedeutet, die aus den Depots stammende Fette den Organen zuführt. Die nach starkem Blutverlust auftretende Aderlaßhyperlipidaemie soll die Folge einer anaemisch bedingten Gewebshypoxie sein.

Hyperlipidaemien können ferner durch Barbitursäure, Streptomycin, Thyreostatica, Sexualhormone, NNR-Wirkstoffe, Vitamin A, D, E, sowie durch Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Phosphor und durch enteral-nervöse Reize nach Ventriculographie ausgelöst werden (SCHETTLER, EGGSTEIN und JOBST (77)).

ad b) Von diesem vorübergehenden Anstieg der Chylomikronen sind die symptomatischen Formen der Hyperlipidaemie abzutrennen, die

bestimmte Grundkrankheiten zur Ursache haben. Hierher gehören die Hyperlipidaemien bei endokriner Dysregulation: Myxödem, Diabetes mellitus und Morbus Cushing. Ferner sehen wir eine Hyperlipidaemie gelegentlich bei Haemochromatose, toxischen Hepatopathien (SCHETTLER (75)), chronischer Pankreatitis (THANNHAUSER (86)), bei Nierenerkrankungen mit dem nephrotischen Syndrom, wie Lipoidnephrose, Glomerulonephritis, Nierenvenenthrombose (THANNHAUSER (87)) und Amyloidose (CORAZZA und MYERSON (20)). Weniger augenfällig ist die Hyperlipidaemie bei Lupus erythematodes, Gicht (FULTON (30), HARRIS-JONES (36)), Fettsucht, Gravidität und Glykogenose (SCHRADE, BECKER und BÖHLE (80)).

ad c) Außer diesen symptomatischen Formen gibt es die essentiellen Hyperlipidaemien. Man versteht darunter Erkrankungen, die nicht - oder noch nocht - auf bestimmte Organerkrankungen oder auf andere Grundkrankheiten zurückgeführt werden können.

Über die Einteilung der essentiellen Hyperlipidaemien besteht noch keine einheitliche Meinung. Zur Zeit unterscheidet man nach der am auffälligsten vermehrten Lipoidfraktion (Neutralfett oder Cholesterin) eine

essentielle Hyperlipidaemie von einer
essentiellen Hypercholesterinaemie.

Wir werden später noch darauf eingehen, warum wir diese Unterteilung für revisionsbedürftig halten.

1. Die essentielle Hyperlipidaemie

ist nach den bisherigen Erkenntnissen eine relativ seltene, bzw. selten diagnostizierte Erkrankung. Die erste Veröffentlichung erfolgte 1932 durch BÜRGER und GRÜTZ. Es handelte sich um einen 12-jährigen Jungen, bei dem seit dem 1. Lebensjahr zahlreiche gelbliche Knötchen an Wangen, Armen, Gesäß, Hand- und Fußflächen bestanden bei gleichzeitiger Leber- und Milzschwellung. Weiterhin wurde im Auge ein Fundus lipaemicus festgestellt. Das Serum zeigte eine dicke, rahmartige Beschaffenheit bei einem Gesamtfettgehalt von 9476 mg%. BÜRGER und GRÜTZ (14) prägten für die Erkrankung, die sie für eine primäre Fettstoffwechselstörung hielten, den Namen "hepatosplenomegale Lipoidose".

Die essentielle Hyperlipidaemie kann in jedem Alter auftreten, ganz besonders auch im Kindesalter; der jüngste Patient von CHAPMAN und KINNEY (18) war 1 Jahr alt. Die infantile Form kann schon wenige Monate nach der Geburt manifest werden. JOYNER (49) stellte bei verschiedenen Patienten im Kindesalter einen Minderwuchs fest.

Meist wird die Krankheit jedoch erst im Erwachsenenalter erkannt. Sie kommt bei beiden Geschlechtern vor, tritt jedoch nach KLATSKIN und GORDON (50), JOYNER (49), MALMROS, SWAHN und TRUEDSON (59)

bei Männern häufiger auf. Nach einer Statistik von ADLERSBERG (3) sind sie mit 65 % vertreten.

Ein familiäres Auftreten konnte von vielen Autoren nachgewiesen werden. So fanden MALMROS, SWAHN und TRUEDSON (59) in einer Familie 5, in einer anderen 2 Fälle. HOLT, AYLWARD und TIMBRES (44) berichten, daß die Mutter und eine 15-jährige Schwester der 11-jährigen Patientin mit essentieller Hyperlipidaemie eine sonst symptomlose Hyperlipidaemie aufwiesen, während bei einem 8-jährigen Bruder außer einer Hyperlipidaemie auch eine Hepatosplenomegalie festgestellt wurde. Im Falle HARSLÖF (38) hatten beide Eltern und zwei lebende Geschwister des 16-jährigen Patienten eine Hyperlipidaemie. Zwei weitere Brüder waren mit einer Hepatosplenomegalie gestorben; davon hatte einer auch eine sichere Hyperlipidaemie und Hautveränderungen. Ähnliche Angaben sind auch von POULSEN (69), EPSTEIN, BLOCK, HAND und FRANCIS (21) und CASTEX (17) veröffentlicht worden.

Klinisches Bild

A. Blutbefunde

Das Hauptsymptom der Erkrankung ist das lipaemische Serum. Geringgradige Hyperlipidaemien können mit klarem Plasma einhergehen, xanthombildende Neutralfettkonzentrationen weisen aber immer eine milchige Trübung des Serums auf (ZÖLLNER, 96).

Die Veränderungen der Serumlipide bestehen in einer oft extremen Vermehrung der Neutralfette. Den höchsten Wert geben CHRISTENSEN, DOLLERUP und JENSEN (19) mit 12 400 mg% an. Cholesterin und Phospholipide zeigen im Vergleich zu den Neutralfetten eine weniger starke Erhöhung.

Die Konzentrationserhöhung der Phospholipide ist fast ausschließlich auf das Lecithin zurückzuführen; die Sphingomyelinwerte sind niedrig bis normal, Kephalin ist in Spuren vorhanden (THANNHAUSER, 87) oder fehlt (SCHETTLER, 75); MALMROS, SWAHN und TRUEDSON (59) geben mit 47, 64 und 86 mg% erhöhte Werte an.

Das Verhältnis des freien zum veresterten Cholesterin ist teils normal (GOODMAN, SHUMAN und GOODMAN, 34; SCHRADE, BECKER und BÖHLE, 80; THANNHAUSER, 86), sehr häufig aber zugunsten des freien verschoben (OPITZ, 64; HOPGOOD, 46; JOYNER, 49; ABEGG, 1). BÜRGER (13) gibt mit 324 mg% freies Cholesterin / 363 mg% Gesamtcholesterin den niedrigsten Esterquotienten mit 10% an. Sehr selten kommen extrem hohe Esterwerte vor (MOVITT und Mitarb., 62).

B. Hauterscheinungen

Ein auffälliges Symptom der Krankheit sind die Hautxanthome, die eruptiv auftreten und in etwa der Hälfte aller Patienten zu finden sind (MALMROS, SWAHN und TRUEDSON, 59; GARUNAS, 31). Auch bläschenförmige Efflorescenzen und Depigmentationen wurden beobachtet (SCHETTLER, 75). Zuweilen wird von den Knötchen ein milchiges Sekret abgesondert.

Es handelt sich bei den Xanthomen um intracutan liegende, spindelförmige Zellen, eingebettet in eine kollagenartige Grundsubstanz. Sie sind von einem rötlichen Hof umgeben, der von entzündlichen Veränderungen mit extracellulärer Fettablagerung herrührt (ZÖLLNER, 96). Sie liegen einzeln oder dicht zusammen, auch konfluierend, in Form von gelblichen, derben Knötchen verschiedener Größe, die mit dem Steigen und Fallen der Plasmafettkonzentrationen kommen und gehen.

Befallen sind sowohl die Streckseiten - Oberarm, Oberschenkel, Knie - (JOYNER, 49; KLATSKIN und GORDON, 50) als auch die Beugeseiten - Ellenbeuge, Handgelenk, Kniekehle - (BÜRGER, SCHRADE und LANDERS, 15; KLATSKIN und GORDON, 50). Weitere Prädilektionsstellen sind Gesicht, Nacken, Gesäß und Ohrmuschel (SCHETTLER, 75; MOVITT und Mitarb., 62). Stamm und Schleimhäute sind nur selten befallen (BÜRGER, SCHRADE und LANDERS, 15). Ein Patient von BÜRGER und GRÜTZ (14) wies Xanthome der Lippen- und Mundschleimhaut und des Kehlkopfes auf; MOVITT und Mitarb. (62) sahen in einem Fall Xanthome am harten Gaumen. Xanthelasmen sind extrem selten.

Die Xanthome enthalten überwiegend Neutralfette (BORRIE, 10). Sie verschwinden bei extrem fettarmer Kost in den meisten Fällen (KLATSKIN und GORDON, 50; BÜRGER und GRÜTZ, 14; SCHETTLER, EGGSTEIN und JOBST, 77).

Neben den eruptiven Xanthomen werden gelegentlich bei der Hyperlipidaemie auch Xanthome beobachtet, die aus cholesteringefüllten Schaumzellen bestehen (MALMROS, SWAHN und TRUEDSON, 59). Sie sind als Folge der mit der Hyperlipidaemie einhergehenden Cholesterinaemie anzusehen (ZÖLLNER, 96).

C. Leber und Milz

Die Hepatomegalie ist ein recht häufiges Symptom, das bei Kindern fast immer zu finden ist und zwar in Verbindung mit einer Splenomegalie. Von den erkrankten Jugendlichen weisen nur etwa die Hälfte eine Hepatomegalie oder Splenomegalie auf (JOYNER, 49).

Bemerkenswert ist, daß die Größe der Organe im Verlauf der Erkrankung sehr stark wechseln kann. Durch strikte Einhaltung fettarmer Diät, die eine Verminderung der Lipoide zur Folge hat, wird meist

die normale Größe von Leber und Milz wieder erreicht (BÜRGER, 13; KOSCALKA und LEVIN, 52; BRUTON und KANTER, 12; HOLLISTER und KANTER, 43; JOYNER, 49). Die Leberfunktionsproben haben sich in allen Fällen als normal erwiesen, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Fällungs- und Farbstoffproben durch die Lipidaemie beeinflußt werden können und man mit der Verwertung dieser Ergebnisse zurückhaltend sein muß (SCHETTLER, EGGSTEIN und JOBST, 77).

Ein Ikterus gehört nicht zu den Begleitsymptomen.

Die histologischen Leberuntersuchungen zeigen recht unterschiedliche Befunde. Ein Sektionsbefund liegt von CHAPMAN und KINNEY (18) vor. Es handelte sich um ein einjähriges Kind mit Hepatosplenomegalie, einem milchig getrübten Serum und Hautknötchen. Autoptisch waren in Milz und Lymphknoten Fettzellen nachzuweisen, dagegen war die Leber frei von Schaumzellen. Auch JOYNER (49) konnte keine fettige Degeneration und keine Schaumzellen finden. Demgegenüber sahen BRUTON und KANTER (12) bei einem zweijährigen Knaben mit einer Hyperlipidaemie im Leberpunktat reichlich Fett, das auf fettfreie Kost wieder verschwand. Auch MOVITT und Mitarb. (62) fanden bei einem 42-jährigen Patienten bioptisch reichlich Fett in der Leber und zwar auch innerhalb der Parenchymzellen, ebenso KOSCALKA und LEVIN (52) bei einem 55-jährigen Mann. In diesem Fall ließ sich feststellen, daß die gesamte Leberarchitektur durch große Mengen Fett- und Schaumzellen verändert war.

D. Oberbauchkoliken

Ein Symptom, das bei einer Reihe von Patienten - KLATSKIN und GORDON (50) geben die Zahl mit 14% an, CHRISTENSEN, DOLLERUP und JENSEN (19) mit 50% - zu beobachten ist, sind periodisch auftretende Schmerzattacken, die nur wenige Minuten anhalten können, aber auch Stunden und Tage dauern (POULSEN, 69). Diese abdominellen Krisen sollen vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftreten (MALMROS, SWAHN und TRUEDSON, 59; KLATSKIN und GORDON, 50). Die Patienten machen dabei einen schwerkranken Eindruck, es besteht gleichzeitig Fieber, eine Leukocytose und eine beschleunigte Blutsenkung (CHRISTENSEN, DOLLERUP und JENSEN, 19; WEBER, 90; MOVITT und Mitarb., 62). Sehr häufig kommen Übelkeit und Erbrechen dazu (JOYNER, 49; CORRAZZA, 20; MALMROS und Mitarb., 59), so daß die klinische Aufnahme der Patienten unter der Diagnose "akutes Abdomen" erfolgt. HOLT, AYLWARD und TIMBRES (44) beobachteten, daß die abdominellen Schmerzen regelmäßig bei Überschreiten einer Gesamtlipidhöhe im Serum von 8 mg% provoziert werden konnten und daß es unmittelbar nach den Koliken zu einem Abfall der Lipide im Blut und einer ebenso plötzlichen Vergrößerung von Leber und Milz kam. Sie schlossen daher auf eine Kapseldehnung dieser Organe infolge des vermehrten Fetteinstroms aus dem Blut. THANNHAUSER (86) kam durch Tierexperimente zu der Überzeugung, daß das Pankreas neben der antidiabetischen auch eine antilipaemische

Funktion habe, so daß der Ausfall oder schwere Schädigung dieses Organs sekundär eine schwere Hyperlipidaemie hervorruft.

Dagegen kamen KLATSKIN und GORDON (50) sowie POULSEN (69) zu dem Ergebnis, daß die Ursache der Schmerzattacken eine rezidivierende Pankreatitis sei, wobei die Pankreatitis bei Hyperlipidaemie die Folge und nicht die Ursache der Hyperlipidaemie sein könne. Auffällig ist dabei, daß die Pankreatitis hier vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftritt, während sie sonst die Altersgruppen zwischen 40 und 60 Jahre vorwiegend befällt (MAIMON, KIRSNER und PALMER, 58; MUETHER und KNIGHT, 63).

Für die Pathogenese der Pankreatitis bei Hyperlipidaemie werden verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen. Die Lipidaemie kann eine Pankreatitis verursachen durch

1. xanthomatöse Läsionen des Pankreas,
2. arteriosklerotische Gefäßläsionen,
3. Entstehung von Fettembolien.

ad 1. In einem Falle von WIJNHAUSEN (92) wurden nekrotische Knötchen am Pankreas gefunden, die Schaumzellen enthielten. Es ist möglich, daß die Knötchen degenerierte Xanthome darstellten, die die Attacken verursachten. Es ist jedoch wahrscheinlicher, nach der Tendenz der Xanthome, sich an entzündetem Gewebe zu bilden, daß die Knötchen die Folge eines entzündlichen, nekrotischen Prozesses sind, nicht die Ursache.

ad 2. Da Beziehungen zwischen dem Lipoidstoffwechsel und der Entwicklung einer Arteriosklerose bestehen, ist bei der Hyperlipidaemie die Möglichkeit gegeben, daß die Pankreatitis die Folge solcher Gefäßläsionen ist. Dagegen spricht, daß bis jetzt keine Pankreatitis bei essentieller Hypercholesterinaemie beschrieben wurde, bei der die arteriosklerotischen Gefäßläsionen besonders häufig sind.

ad 3. Die Möglichkeit der Entstehung einer Pankreatitis durch Embolisierung von agglutinierten Serum-Lipidpartikeln scheint die wahrscheinlichste zu sein, doch fehlen für diese Ansicht noch direkte Beweise.

E. Augenbefunde

Am Augenhintergrund ist die Lipidaemie an den Retinagefäßen direkt sichtbar als Lipaemia retinalis (KOSCALKA und LEVIN, 52). Voraussetzung für dieses Phänomen sind Blutfettwerte über 3 g% (MALMROS, SWAHN und TRUEDSON, 59). Das Vorkommen eines Arcus senilis bzw. juvenilis ist nicht obligatorisch, jedoch recht häufig.

F. Herz- und Gefäßsystem

Kranke mit essentieller Hyperlipidaemie sind besonders arteriosklerosegefährdet (SCHETTLER, LÖHR und STEIN, 76). THANNHAUSER (86) hält zwar klinisch bedeutungsvolle Gefäßschäden für selten; BORRIE (10) und MOVITT und Mitarb. (62) heben sogar das Fehlen cardiovasculärer Veränderungen als differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der essentiellen Hypercholesterinaemie hervor. In letzter Zeit häufen sich jedoch die Mitteilungen, in denen ein Zusammenhang zwischen der Hyperlipidaemie und atheromatösen Veränderungen angenommen wird.

BREHMER und LÜBBERS (11) beschreiben einen Fall mit einer hochgradigen Lipidaemie, bei dem autoptisch eine generalisierte Xanthomatose aller Organe und Gefäße, insbesondere eine geschwürige Atheromatose der Aortenintima mit Einbruch in die Media gefunden wurde. Der Patient hatte seit 4 Jahren einen "schweren Herzmuskelschaden", ein alter Herzinfarkt war aus dem Ekg zu ersehen.

Ein 46-jähriger Patient von SCHRADE, BECKER und BÖHLE (80) erlitt - anscheinend aus völliger Gesundheit heraus - einen Herzinfarkt. Es wurde eine erhebliche Hyperlipidaemie mit starker Erhöhung der Neutralfette festgestellt. Ein anderer Patient litt seit Jahren an Claudicatio intermittens. Fußpulse fehlten beiderseits, die Pulse der Aa. popliteae und der linken A. femoralis waren nur schwach zu tasten. FULTON (30) stellte bei einem Patienten mit Hyperlipidaemie, der keine Herzbeschwerden angab, röntgenologisch Kalkeinlagerungen in der Aorta fest, während MALMROS und Mitarb. (59) auch Verkalkungen in den Beinarterien fanden. 5 von 10 Fällen, die MALMROS und Mitarb. (59) beschreiben, litten seit Jahren an pectanginösen Beschwerden; 3 hatten einen Herzinfarkt durchgemacht und 2 klagten über intermittierendes Hinken. Ähnliche Befunde mit Claudicatio intermittens und Coronarsklerose werden auch von CHRISTENSEN und Mitarb. (19), SCHETTLER, LÖHR und STEIN (76), LEVER, HERBST und LYONS (56), PFLEGER und TIRSCHEK (66), TRENCKMANN (88), SOFFER und MURRAY (82) angeführt.

MARTT und CONNOR (61) berichten von einem 39-jährigen Patienten, der nach einem Angina pectoris Anfall ad exitum kam und der eine extreme Einengung der Coronarien mit Anzeichen eines alten Verschlusses aufwies. ADLERSBERG (3) gibt die Zahl der Coronardurchblutungsstörungen bei der essentiellen Hyperlipidaemie mit 34 % an. Gelegentlich wird festgestellt, daß die pectanginösen Beschwerden auf fettarme Kost zurückgehen oder verschwinden (MALMROS, SWAHN und TRUEDSON, 59).

Obgleich MARTT und CONNOR (61), HOLT und Mitarb. (44), KLATSKIN und GORDON (50) annehmen, daß die klinischen Manifestationen der Coronarbeschwerden in Beziehung stehen zu den hohen Neutralfettwerten des Serums, zweifeln andere Untersucher (CORAZZA und MYERSON, 20; GARUNAS, 31), an dem kausalen Zusammenhang zwischen der Hyperlipidaemie und der arteriellen Insuffizienz, weil

1. die Coronarinsuffizienz nur bei einer gewissen Anzahl von Patienten gefunden wird und
2. es nicht gelungen ist, die kritische Grenze des Serumfettspiegels festzulegen, die stenocardische Beschwerden verursacht.

Es bleibt die Frage, ob Serum-Cholesterin und Phospholipide mehr als der Neutralfettgehalt für die beobachteten Veränderungen verantwortlich zu machen sind (KUO, WHEREAT und HORWITZ, 51).

G. Hyperglykaemie und Glukosurie

Gelegentlich werden leichte Hyperglykaemien (CHRISTENSEN und Mitarb., 19; KLATSKIN und GORDON, 50; THANNHAUSER, 86; MALMROS und Mitarb., 59; FISCHER und POSER, 22) und Glukosurien CHRISTENSEN und Mitarb., 19; THANNHAUSER, 86; HOPGOOD, 46) beobachtet. CORAZZA und MYERSON (20), PFLEGER und TIRSCHECK (66) fanden bei normalem Nüchternblutzucker negative Glukosebelastungskurven. THANNHAUSER (86) unterstrich die differentialdiagnostische Bedeutung dieser Befunde gegenüber dem Diabetes mellitus. Die Hyperglykaemie bei Hyperlipidaemie spricht auf fettarme Kost an, während die Hyperlipidaemie bei Diabetes durch Insulin beseitigt wird.

Die verschiedentlich auftretende Glukosurie bei Jugendlichen kann hier erwähnt werden, da sie zu den Symptomen gehört, die die Erkrankung von dem Verlauf bei Kindern unterscheidet. Diese Unterschiede führten THANNHAUSER (86) dazu, eine "idiopathische Hyperlipdaemie bei Kindern mit Hepatosplenomegalie und sekundärer Xanthomatose" und eine "idiopathische Hyperlipidaemie bei Jugendlichen mit oder ohne sekundäre Xanthomatose, gelegentlich begleitet von Glukosurie und Hepatosplenomegalie" zu trennen.

H. Neurologische Befunde

In den letzten Jahren wurde dem Nervensystem vermehrte Beachtung geschenkt. Cerebrale Gefäßattacken traten bei einer Anzahl von Patenten auf, die vorübergehend Erscheinungen im Sinne eines Petit mal zeigten (ADLERSBERG, 87; CORAZZA und MYERSON, 20). Ob diese Zustände durch Fettembolien der Cerebralgefäße verursacht wurden, kann nicht entschieden werden.

Ein Sektionsbefund von BREHMER und LÜBBERS (11) ergab multiple xanthomatöse Schaumzellenherde in Gehirn und Rückenmark. Die psychotischen Zustände des Patienten mit anamnestischen Störungen wurden darauf zurückgeführt. Periphere neurologische Beschwerden wie Paraesthesien, Sensibilitätsstörungen, Paresen (einseitige Abducensparese POULSEN, 69) und Reflexanomalien wurden von CHRISTENSEN, DOLLERUP und JENSEN (19), JOEL (48) und FULTON (30) angegeben.

2. Die essentielle Hypercholesterinaemie

ist auf Grund ihrer familiären Häufung mit Sicherheit als eine genetisch bedingte Stoffwechselanomalie aufzufassen. In der Literatur sind viele Stammbäume mitgeteilt, die dies erkennen lassen. ADLERSBERG, PARETS und BOAS (4), ADLERSBERG und SCHÄFER (5), WIKINSON, HAND und FLIEGELMANN (93) HIRSCHHORN und WILKINSON (42) stellten durch ihre Untersuchungen an Familien mit essentieller Hypercholesterinaemie fest, daß die Übertragung als inkomplette Dominante erfolgt. Ein dominantes Gen mit verschiedener Penetranz (die sich im Alter verstärkt) soll für die Hypercholesterinaemie verantwortlich sein (= forme fruste), während das gleichzeitige Auftreten von Xanthomen an zwei Allele, d.h. an die Homozygotie gebunden sei. Die Befunde von EPSTEIN, BLOCK, HAND und FRANCIS (21) unterstützen diese Theorie. Demgegenüber sind PIPER und ORRILD (67) und HARRIS-JONES und Mitarb. (37) der Ansicht, daß die Hypercholesterinaemie eine heterocygotische Abnormität darstellt. Das Vorkommen von Xanthomen sei von der Höhe des Cholesterinspiegels abhängig.

Die Krankheit, die nach groben Schätzungen 5-6 mal so häufig zu sein scheint wie die essentielle Hyperlipidaemie (ADLERSBERG, 3), befällt ebenfalls Männer häufiger als Frauen (57%). Nach THANNHAUSER (87), ADLERSBERG und SCHÄFER (6) ist die jüdische Rasse ausgesprochen bevorzugt.

Bei einer großen Anzahl von Patienten bleibt die Hypercholesterinaemie ohne sichtbare Folgen, d.h. auf das Blut beschränkt und wird zufällig entdeckt (= forme fruste, THANNHAUSER, 86). Bei einer Reihe von Patienten führt die Krankheit aber zu klinisch faßbaren Symptomen, die als Folge einer Xanthombildung aufzufassen sind.

A. Hauterscheinungen

Die Xanthomentwicklung beginnt schon sehr frühzeitig in den ersten Lebensjahren; die Xanthome können angeboren sein. SPIER (83) berichtet über einen 14 Wochen alten Säugling mit erbsen-kirschkerngroßen Xanthomen, die schon bei Geburt bestanden und etwa halb so groß waren. Eine Beziehung zwischen Serum-Cholesterinwert und Xanthomen besteht nicht (GURAVICH, 35).

Durch den hohen Cholesterinspiegel des Blutes kommt es zu einem vermehrten Einstrom von Cholesterin - hauptsächlich Cholesterinestern - in bestimmte Zelltypen mesenchymaler Herkunft. Diese Zellen sind nur begrenzt in der Lage, das Cholesterin wieder abzugeben und somit gezwungen, es zu speichern. Als Folge dieser Speicherung entsteht eine typische vacuoläre Veränderung der Zellstruktur; man spricht von einer Schaumzelle (ZÖLLNER, 96).

Es handelt sich bei der Hypercholesterinaemie nicht um eruptive Xanthome wie bei der Hyperlipidaemie, sondern um tuberöse, plane und

tendinöse Xanthome, die durch Diät nicht zum Verschwinden zu bringen sind.

a. Prädilektionsstellen der tuberösen Xanthome sind Wangen, Gesäß, (SECKFORT und BRAUN-FALCO, 81), behaarte Kopfhaut (ROSENTHAL und BRAUNISCH, 73); seltenere Lokalisation: Kniekehle und Achselhöhle (SECKFORT und BRAUN-FALCO, 81; WEBER, 90), Schleimhäute - Gaumen und Tonsillen - (ROSENTHAL und BRAUNISCH, 73), Sternum (GURAVICH, 35).

b. Die planen Xanthome liegen in der Haut - isoliert oder gruppenförmig - zwischen tuberösen Xanthomen, ferner in den Augenlidern und Augenwinkeln. Es sind gelblich-gelbrötliche Flecke von Stecknadelkopf-Linsengröße. Diese Flecken, an den Augen Xanthelasmen genannt, treten noch vorwiegend an den Innenflächen der Hände und Füße auf (SCHILLING und GAMP, 78).

c. Die Ausdehnung der von den Sehnen ausgehenden Xanthome reicht von Erbsengröße bis zu kindsfaustgroßen Tumoren. Sie sind glatt, fest und auf der Unterlage und gegen die Haut nicht verschieblich (SCHETTLER, 75). Es können alle Sehnen befallen sein, vorwiegend die Extensorsehnen der Finger (SCHILLING und GAMP, 78; WELIN, 91), Achilles-, Triceps- und Bicepssehne (WELIN, 91; GURAVICH, 35), Flexorsehnen der Finger und Hände (SECKFORT und BRAUN-FALCO, 81) Peronealsehne (HOOD und ANGERVALL, 45; GURAVICH, 35).

GURAVICH unterscheidet zwischen Sehnen-, Fascien- und Periostxanthomen, wobei er die planen Xanthome der Plantaraponeurosen zu fascialen Xanthomen rechnet. Der periostale Ursprung von Xanthomen der Tibia, sowohl im oberen (LEONHARD, 53) als auch im unteren Anteil und von den Malleolen ausgehend, wurde durch Autopsie festgestellt (GURAVICH, 35).

GOFMAN, RUBIN und MAC GINLEY (33) unterscheiden die Xanthome nach der Lipoproteidverteilung. So fanden sie bei

Xanthoma tendinosum die größte Erhöhung in S_f Klasse 0-12 und 12-20, während S_f 100-400 erniedrigt war.

Bei Xanthoma tuberosum zeigte S_f 20-100 und S_f 100-400 die höchsten Werte. S_f 0-12 war erniedrigt.

Die Lipoproteide der Xanthelasmen entsprachen in ihrer Verteilung etwa den tendinösen Xanthomen.

Da diese Einteilung nur für wenige Fälle zutrifft, wird sie von anderen Autoren abgelehnt.

B. Herz- und Gefäßerscheinungen

Wichtiger als die Hautxanthome sind die sehr häufigen Atherome der Gefäßintima. Befallen werden vorwiegend Coronargefäße und Aorten-

bogen, aber auch das Endocard und die Herzklappen können beteiligt sein. Auf Grund des bevorzugten Befalls der Coronarien treten mehr oder weniger ausgeprägte Durchblutungsstörungen des Herzmuskels auf, die je nach Schwere des Krankheitsbildes von leichten stenocardischen Beschwerden bis zum plötzlichen Herztod führen können (PÜRSCHEL und RUST, 71). Eine sehr hohe Rate von Coronardurchblutungsstörungen geben ADLERSBERG (3) mit 43% und PIPER und ORRILD (67) mit 40% an. LEONHARD (53) kann von 29 Patienten berichten, von denen 18 über stenocardische Beschwerden klagten. Von den 41 Patienten GURAVICH's (35) hatten 14 Coronarerkrankungen; 2 hatten bereits einen Herzinfarkt durchgemacht, 13 litten unter Angina pectoris. 4 Patienten davon starben während der Untersuchungen an Coronarverschluß. Der früheste Beginn der Beschwerden lag bei 35 Jahren, alle Patienten zeigten Veränderungen im Ruhe- und Belastungs-Ekg.

Die Autopsie eines Patienten von LEONHARD (53) ergab die Ruptur eines Aneurysmas der Aorta abdominalis; außerdem weitgehende Arteriosklerose der gesamten Aorta und aller größeren Gefäße mit fettiger Degeneration, Ulceration und Kalkeinlagerung.

Besonders tragisch sind die plötzlichen Todesfälle im Kindesalter bei essentieller Hypercholesterinaemie. RIGDON und WILLEFORD (72) stellten bei der Autopsie eines 12-jährigen Jungen Coronarverschlüsse und eine weitgehende Einengung der Aorta durch atheromatöse Plaques fest. PÜRSCHEL und RUST (71) sahen einen 9-jährigen Jungen, der seit dem ersten Lebensjahr "herzkrank" war und unter den Zeichen eines akuten Herz- und Kreislaufversagens ad exitum kam. Die Sektion ergab atheromatös veränderte, destruierte Aortenklappen bei gleichzeitigem Befallensein der Coronarien und der A. basilaris cerebri.

Ähnliche Befunde mit Myocardinfarkt und pectanginösen Beschwerden berichten auch EPSTEIN, BLOCK, HAND und FRANCIS (21), HARRIS-JONES, JONES und WELLS (37), LEVER, SMITH und HURLEY (54) und WELIN (91).

C. Blutbefunde

Im Blutserum finden wir gleichzeitig mit dem Cholesterin auch die Phospholipide vermehrt. Die Erhöhung bei den Phospholipiden betrifft nur Lecithin. Nur in einzelnen Fällen ist eine Neutralfetterhöhung vorhanden (BORRIE, 10; THANNHAUSER, 86; LEVER und Mitarb., 54; 55). Der Carotin- bzw. Vitamin A Gehalt kann vermehrt sein (WULF, 94; ZÖLLNER, 97).

Das Serum ist im Gegensatz zur essentiellen Hyperlipidaemie klar, nur in den wenigen Fällen mit Neutralfetterhöhung kann eine leichte Trübung vorliegen. THANNHAUSER (86) findet einen normalen Cholesterin-Cholesterinesterquotienten, während SCHILLING und GAMP (78), LEVER und Mitarb. (54, 55) bei ihren Fällen eine eindeutige Vermehrung des freien Anteils feststellten. Gleiche Angaben finden sich auch bei WEBER (90), BÜRGER, SCHRADE und LANDERS (15)

und POLANO und SUELLEN (68).

D. Augenbefund

GURAVICH (35) fand bei 22 von 41 Patienten einen Arcus senilis bzw. juvenilis; der jüngste Patient war 27 Jahre alt.

Eine Sonderform innerhalb dieser Erkrankung bildet die cerebro-tendinöse Form, die eine ausgesprochene familiäre Häufung zeigt (GIAMPALMO, 31). Die Symptome bestehen in somatischer und geistiger Entwicklungshemmung und cerebellar-ataktischen, paretischen Erscheinungen. Die nervalen Anfälle sind durch Cholesterineinlagerung in die weiße Substanz, vor allem des Kleinhirns und der Hirnschenkel, bedingt. Neben extracellulären, kristallinischen Cholesterindepots finden sich xanthomatöse Gliaveränderungen, Demyelinisation der Nervenfasern und andere Degenerationserscheinungen (SCHETTLER, 75).

Zur Differentialdiagnose der essentiellen Hyperlipidaemie und Hypercholesterinaemie verlangt THANNHAUSER (86) folgende Merkmale zur eindeutigen Trennung beider Erkrankungen:

	ess. Hyperlipidaemie	ess. Hyperchol.aemie
Serum:	regelmäßig lactescent, Gesamtlipide erhöht mit betonter Neutralfettvermehrung	klar (gelegentlich leicht getrübt), Gesamtlipide erhöht mit betonter Chol.vermehrung
Xanthome:	eruptiv, verschwinden bei fettarmer Diät; Jucken der Xanthome	nicht eruptiv, durch Diät nicht zu beeinflussen
vorwiegende Lokalisation:	Streckseiten der Extremitäten, Gesäß, Nacken, Wange, Lippen	Sehnen, Gefäßintima, Endocard, Herzklappen, Augenlider
abdominelle Symptome:	Hepatomegalie, Splenomegalie, Oberbauchkoliken; gelegentlich Hyperglykaemie und Glukosurie	---
cardiale Erscheinungen:	---	pectanginöse Beschwerden

In der letzten Zeit mehren sich die Veröffentlichungen, die diese Anschauung nicht mehr teilen und die entweder eine andere Einteilung vorschlagen (BORRIE, 10) oder die sogar soweit gehen, die eine Stoffwechselanomalie als mögliche Variante der anderen anzusehen (ADLERSBERG, 3). Betrachten wir zuerst die Serumbefunde, so finden

wir bei der essentiellen Hyperlipidaemie eine auffällige Lactescenz, während das Serum bei der essentiellen Hypercholesterinaemie klar bleibt. Schon 1939 wurde von NAGLER (zit. bei HORLICK, 47) beobachtet, daß menschliches Serum, in dem Clostridium Welchii gezüchtet wurde, nach einiger Zeit trüb wurde. Diese Reaktion lief parallel mit der Umwandlung von Lecithin in Phosphorylcholin und ein Diglycerid.

Die Lactescenz eines hyperlipidaemischen Serums wird nicht nur durch die Größe der kolloidalen Lipoidpartikel bestimmt, sondern, wie AHRENS und KUNKEL (7) feststellten, durch das Verhältnis zwischen hydrophoben und hydrophilen Gruppen. Sie fanden, daß Seren mit hohem Gesamtfettgehalt, die eine starke Vermehrung der Phospholipide zeigten, klar blieben. Bei enzymatischer Entfernung des Lecithins durch die Lecithinase von Clostridium Welchii, d.h. einer Verschiebung zugunsten der hydrophoben Gruppen, resultiert eine Trübung, die vom Gesamtfettgehalt abhängig ist. AHRENS und KUNKEL (7) fanden eine Lactescenz in allen Seren, bei denen die Relation Phospholipide / Gesamtfette unter 0,29 lag. Sie schlossen daraus, daß mit dem Verlust der hydrophilen Gruppen des Lecithins der anscheinend bestehende stabilisierende Effekt dieses Phospholipids auf die hydrophoben Lipoide verschwindet und deshalb Trübung eintritt.

HORLICK (47) glaubt annehmen zu können, daß daneben noch eine weitgehende Strukturveränderung der Lipoide vorhanden sein müsse, damit eine Trübung eintreten könne.

Da das Verhältnis von hydrophilen zu hydrophoben Gruppen im hypercholesterinaemischen Serum im allgemeinen im Bereich des Normalen liegt - zwischen 0,31 - 0,40 - finden wir diese Seren nicht getrübt.

Beide Seren zeigen eine Erhöhung der Gesamtlipide; sie ist bei der Hyperlipidaemie hauptsächlich bedingt durch die extreme Neutralfettvermehrung; auch Cholesterin und Phospholipide liegen weit über den Durchschnittswerten, die bei der Hypercholesterinaemie gefunden werden.

Die essentielle Hypercholesterinaemie ist dagegen charakterisiert durch die vornehmliche Vermehrung des Cholesterins und der Phospholipide. Die Neutralfette zeigen normale oder gering erhöhte Werte.

Pathologische Veränderungen des Fettstoffwechsels sind verbunden mit Veränderungen im Proteinstoffwechsel, da die Lipoide im Serum zum großen Teil in Form von Lipoproteiden vorliegen. Bei der elektrophoretischen Untersuchung von hyperlipidaemischen Seren konnten SCHETTLER, EGGSTEIN und JOBST (77) eine beträchtliche Erhöhung im Beta-Lipoproteidbereich sehen, während PARANETTO und Mitarb. (65) und LEVER und KLEIN (57) auch eine Erhöhung im Alpha-2-Bereich wahrnahmen.

Im Serum von Patienten mit Hypercholesterinaemie war dagegen nur der Beta-Lipoproteidanteil verändert, da das Cholesterin hauptsächlich im Beta-Lipoproteidbereich wandert.

Auf der Suche nach differentialdiagnostischen Unterschieden der verschiedenen Xanthomatosen bestimmten SECKFORT und BRAUN-FALCO (81) die Menge der Acetalphosphatide. Es interessierte sowohl der Serum-Plasmalogenspiegel als auch das Organplasmalogen. Bei den Patienten mit Hyperlipidaemie und Hypercholesterinaemie bestand in jedem Fall eine Plasmalogenvermehrung. Die Bestimmung der Acetalphosphatide ist damit zur differentialdiagnostischen Abgrenzung nicht verwertbar.

Beide Stoffwechselstörungen gehen mit Xanthomen und Xanthelasmen einher; Unterschiede bestehen nur in der Häufigkeit der verschiedenen Formen. So gibt ADLERSBERG (3) an, daß bei seinen Reihenuntersuchungen bei der essentiellen Hyperlipidaemie

Xanthelasmen bei 2,2%,
Xanthoma tendinosum bei 1,1%,
Xanthoma tuberosum bei 13,5% festzustellen waren, während für die essentielle Hypercholesterinaemie folgende Werte gefunden wurden:

Xanthelasmen 23 %,
Xanthoma tendinosum 10 %,
Xanthoma tuberosum 1,6 %.

Diese Zahlen zeigen, daß es sich bei der hyperlipidaemischen Xanthomatose vorwiegend um eine tuberöse und bei der hypercholesterinaemischen Xanthomatose um eine tendinöse Form handelt. Eruptive Xanthome, die THANNHAUSER (86) für die Hyperlipidaemie fordert, treten auch bei der Hypercholesterinaemie auf; doch betreffen sie ausschließlich die tuberösen Xanthome.

Die histologische Untersuchung der Xanthome bei beiden Erkrankungen bietet einige Besonderheiten. Bei den Xanthomen der Hyperlipidaemie finden sich überwiegend granuläre und schollige Fettablagerungen in Bindegewebsspalten und histiocytären Zellelementen und nur spärlich Xanthomzellnester. Riesenzellen vom Touton-Typ fehlen im allgemeinen. Im Vordergrund steht die entzündliche Reaktion, die an dem rötlichen Saum zu erkennen ist, der nur bei tuberösen Xanthomen der Hyperlipidaemie auftritt und später wieder verschwindet.

Das mikroskopische Bild der hypercholesterinaemischen Xanthome wird durch die Schaumzelle bestimmt. Sie entsteht durch Anreicherung von Cholesterin und Cholesterinestern, die mit anderen Lipoiden gemischt sind. Meist werden Zellen mesodermaler Herkunft xanthomatös umgewandelt. Entzündliche Reaktionen gehören primär nicht zur Xanthombildung, können sich aber sekundär entwickeln. Außer den Schaumzellen finden sich zahlreiche Touton-Riesenzellen und freie Cholesterinkristalle.

Die unbedingte Ansprechbarkeit der hyperlipidaemischen Xanthome auf fettarme Diät wurde neuerdings durchbrochen durch Beobachtungen von MALMROS und Mitarb. (59) und MOVITT und Mitarb. (62), daß die Xanthome ihrer Patienten durch Diät nicht zu beeinflussen waren. Auf der anderen Seite berichten HOOD und ANGERVALL (45) und PÜRSCHEL und RUST (71) darüber, daß sowohl Serumlipidspiegel als auch die Xanthome bei Patienten mit Hypercholesterinaemie durch Diät

verringert werden konnten.

Hautjucken wurde in mehreren Fällen bei der Hyperlipidaemie (THANNHAUSER, 86) und ebenso bei der Hypercholesterinaemie (ROSENTHAL und BRAUNISCH, 73) beobachtet.

Was die abdominellen Symptome - Hepatomegalie, Splenomegalie und Koliken - bei der essentiellen Hyperlipidaemie betrifft, so sind uns bis auf einen Fall von FREY (24) mit Hepatomegalie keine gleichen Befunde bei der essentiellen Hypercholesterinaemie bekannt geworden.

Die Ausschließlichkeit der pseudodiabetischen Befunde bei der Hyperlipidaemie bleibt nach Angaben von ADLERSBERG (3) nicht mehr bestehen, da bei Reihenuntersuchungen bei 2,5% der Patienten mit Hypercholesterinaemie ebenfalls Hyperglykaemie und Glukosurie bestanden; bei der Hyperlipidaemie lag die Zahl mit 6,7% etwas höher.

Unter den Grundkrankheiten, die der Entwicklung einer Coronarsklerose und damit der Entstehung eines Myocardinfarktes Vorschub leisten, kommen sowohl der Hyperlipidaemie als auch der Hypercholesterinaemie eine besondere Bedeutung zu. Es besteht heute nahezu Einmütigkeit darüber, daß diese Fettstoffwechselanomalien eine wichtige Rolle bei der Entwicklung juveniler Angioatheromathosen spielen und daß sie bei einem großen Prozentsatz jugendlicher Infarktpatienten vorkommen (SCHETTLER, LÖHR und STEIN, 76).

Wie schon erwähnt, gibt ADLERSBERG (3) den Prozentsatz der Patienten mit Gefäßbeteiligung bei der essentiellen Hyperlipidaemie mit 34%, bei der essentiellen Hypercholesterinaemie mit 43% an, wobei die Hypercholesterinaemie zu besonders frühen und schweren Coronarsklerosen neigen soll. SCHETTLER, LÖHR und STEIN (76) berichten, daß unter 600 in der Literatur erfaßten Fällen von Hypercholesterinaemie 50% an Angina pectoris leiden und bei 10% ein plötzlicher Herztod eintrat. Auf Grund der zahlreichen in der Literatur mitgeteilten Autopsiebefunde mit markanten xanthomatösen Gefäßveränderungen bei der essentiellen Hyperlipidaemie weist ZÖLLNER (96) darauf hin, daß das Fehlen cardiovasculärer Läsionen bei der Hyperlipidaemie (THANNHAUSER, 86; MOVITT und Mitarb., 62; BORRIE, 10) nicht mehr als differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Hypercholesterinaemie zu verwerten sei. Gewisse Besonderheiten der Gefäßveränderungen seien allerdings morphologisch festzustellen, wie die generalisierte, kranzförmige Schaumzellbildung in den äußeren Adventitiaschichten der kleinen Arterien, die bei der Hypercholesterinaemie bisher nicht beschrieben wurden (ZÖLLNER, 96).

Auf Grund seiner genetischen Untersuchungen stellte ADLERSBERG (3) fest, daß sowohl die essentielle Hyperlipidaemie als auch die essentielle Hypercholesterinaemie in der gleichen Familie vorkommen können. Er führt dazu mehrere Beispiele an:

Im 1. Fall handelt es sich um eine Patientin mit Hyperlipidaemie mit lactescentem Serum und Hyperglykaemie; bei drei Söhnen wurde eine Hypercholesterinaemie mit klarem Serum und ohne Neutralfetterhöhung

gefunden. Der 2. Fall berichtet von drei Geschwistern; zwei wiesen eine Hyperlipidaemie mit Hepatosplenomegalie auf, das dritte Kind hatte eine Hypercholesterinaemie ohne sonstige Befunde. Im 3. Fall handelt es sich um einen Patienten mit Hyperlipidaemie und Hepatomegalie; ein Bruder zeigt nur eine Hyperlipidaemie, während drei weitere Geschwister völlig gesund waren. Der Vater und zwei seiner Brüder waren an Coronarsklerose gestorben; eine Schwester des Vaters hatte bereits zwei Myocardinfarkte gehabt und zeigte eine Hypercholesterinaemie.

Trotz der geringen Anzahl von Beispielen gewann ADLERSBERG (3) den Eindruck, daß zwischen beiden Krankheiten enge Beziehungen bestehen müßten. Er hält es für möglich, daß die Übertragung der essentiellen Hyperlipidaemie ähnlich wie bei essentieller Hypercholesterinaemie als inkomplette Dominante mit verschiedener Penetranz erfolgt.

Zusammenfassung:

Es wurde versucht, die Hyperlipidaemie und Hypercholesterinaemie differentialdiagnostisch gegeneinander abzugrenzen. Eindeutige Unterschiede liegen in den Serumbefunden; zwar sind die Gesamtlipide in beiden Fällen hoch, die Betonung liegt jedoch bei der Hyperlipidaemie auf den Neutralfetten, bei der Hypercholesterinaemie auf der Cholesterin- und Phopholipidvermehrung. Lactescenz ist nur bei der Hyperlipidaemie vorhanden.

Beide Erkrankungen gehen mit Xanthomen einher; unterschiedlich ist die Häufigkeit der verschiedenen Xanthomformen und ihre histologische Beschaffenheit.

Abdominelle Symptome wie Hepatomegalie, Splenomegalie und Oberbauchkoliken sind bei der Hypercholesterinaemie nicht bekannt; dagegen treten Hyperglykaemie und Glukosurie auch hier auf.

Was die Herz- und Gefäßveränderungen betrifft, so sind sie in beiden Fällen annähernd gleich vorhanden, sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch der Schwere des Gefäßbefalls. Ein besonderer Akzent scheint auf dem sehr frühzeitigen Befall bei Hypercholesterinaemie zu liegen.

Zur Pathogenese:

Da die Pathogenese der essentiellen Hyperlipidaemie bis jetzt noch weitgehend unklar ist, soll zunächst die der essentiellen Hypercholesterinaemie besprochen werden.

Es bleibt immer noch offen, ob die Ursache dieser Störung eine mangelhafte Ausscheidung von Cholesterin und seinen Abbauprodukten durch Leber und Darm, eine vermehrte Resorption (Darm), ein verminderter Abbau durch Mangel an Esterasen oder Lipasen oder eine erhöhte endogene Synthese in der Leber ist (SCHILLING und GAMP, 78).

1. Cholesterinaufnahme: Normalerweise werden nur etwa 30% des zugeführten Cholesterins resorbiert. Die Resorption ist abhängig von der Anwesenheit von Fett und Galle. Ob eine erhöhte Aufnahme mit der Nahrung zu einer wesentlichen Cholesterinerhöhung im Serum führt, steht nicht eindeutig fest. Langdauernde erhöhte Aufnahme scheint jedoch bei einigen Tieren zu einer Vermehrung des Plasmacholesterins zu führen. Es läßt sich aber nicht sicher ausschließen, daß es durch die langfristige vermehrte Cholesterin-Resorption zu einer Leberschädigung kommt, die die Cholesterinerhöhung bedingt (BYERS, FRIEDMAN und ROSEMAN, 16).

2. Cholesterin-Ausscheidung: In einem Fall konnte die Ausscheidung von Cholesterin im Stuhl untersucht werden; sie war auf 3,1 g/die erhöht. Danach scheint STANLEY und CHENG (84) eine vermehrte Synthese am wahrscheinlichsten, wie auch THANNHAUSER (86) auf Grund der Erfolglosigkeit länger gegebener fettfreier Diät die Erklärung verwarf, daß die Krankheit auf mangelhafter Cholesterinausscheidung beruhe.

ROSENTHAL und BRAUNISCH (73) nahmen eine Ausscheidungsstörung durch "Leberinsuffizienz" an, mußten aber nach normalen Cholesterinbefunden in der Galle eine Schädigung des Lebergewebes und damit eine verminderte Ausscheidung ausschließen. Auch schloß THANNHAUSER (86) von dem meist normal gefundenen Gesamtcholesterin / Cholesterinesterquotienten auf eine ungestörte Leberfunktion, so daß dadurch ebenfalls eine Ausscheidungshemmung nicht wahrscheinlich ist.

3. Die erhöhte endogene Synthese erscheint mehreren Autoren am wahrscheinlichsten (STANLEY und CHENG, 85), - GIAMPALMO (32) verwendet den Begriff Hyperhepatismus - doch ist eine Überproduktion von Cholesterin in der Leber oder anderen Organen noch nicht bewiesen worden.

4. Veränderungen der Bluteiweiße: BYERS, FRIEDMANN und ROSEMAN (16) messen der Bildung und Ausscheidung von Cholesterin nur eine untergeordnete Rolle für die Höhe des Serum-Cholesterinspiegels bei. Dagegen soll die Bindungsfähigkeit der Serumproteine für Lipoide

eine maßgebliche Bedeutung haben. Die Leber spielt dabei eine wichtige Rolle. Es wäre denkbar, daß eine gestörte Leberfunktion Änderungen in der Cholesterin-Bindefähigkeit der Plasmaproteine hervorrufen könnte, z.B. durch eine Überschwemmung des Blutes mit Gallensäuren. Eine Änderung der Oberflächenspannung ermöglicht dann den Eintritt von Cholesterin in die Gefäßwände.

5. Endokrine Störungen: Es taucht die Frage auf, in wie weit zentralnervöse Faktoren an der Entstehung des Krankheitsbildes der Hypercholesterinaemie beteiligt sein könnten. Ein Versagen zentralnervöser Regulationen des Lipoidstoffwechsels in diencephalen Zentren mit der Folge vegetativ nervöser, endokriner (Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere, Gonaden) und zellfermentativer Fehlleistungen soll zu endogener Überproduktion von Cholesterin bzw. gesteigerter Ablagerung führen. Tierexperimentell und klinisch wurden häufig bei Störungen im endokrinen System Cholesterin-Stoffwechselanomalien festgestellt. Ein Fall von genitaler Hypofunktion und Hypercholesterinaemie mit schwerer Arteriosklerose wird von FREY (24) geschildert. Er gibt dafür folgende Erklärung: Jede Zelle benötigt Cholesterin zum Aufbau ihrer Strukturen. Von besonderem Interesse sind im Hinblick auf die Cholesterinverwertung offenbar die Drüsen mit innerer Sekretion, im Vordergrund die Nebennieren und die Gonaden. Bei dem Patienten ist die endogene Verbrauchsquote herabgesetzt und indirekt offenbar auch die zelluläre Aufnahme von Cholesterin. Die Folge ist eine Hypercholesterinaemie. Eine deutliche Herabsetzung der Cholesterinwerte des Patienten trat nach täglicher Verabreichung von Methyltestosteron ein.

Im Tierversuch konnte festgestellt werden, daß eine Leistungsminderung der Nebennierenrinde, bzw. die Adrenektomie eine Hypercholesterinaemie zur Folge hatte (PÜRSCHEL und RUST, 71).

Dem Hypophysenvorderlappen wird ein mittelbarer Einfluß auf den Cholesterinstoffwechsel zugeschrieben. Durch Behandlung mit ACTH und Cortison konnten ADLERSBERG, SCHÄFER und DRACHMAN (5) in 77% der Fälle eine Hypercholesterinaemie erzeugen. Sie glauben an die Möglichkeit, bei genügend langer Versuchsdauer damit Fettablagerungen in Geweben und Gefäßen erreichen zu können.

SCHETTLER (75) versuchte tierexperimentell an Mäusen festzustellen, welche Beziehungen zwischen Vitaminen und Cholesterinstoffwechsel bestehen. Er konnte durch Gaben von Vitamin B_1, B_2, B_6 und Nikotinsäureamid die endogene Cholesterinsynthese steigern, während Vitamin A, D und E keinen Einfluß hatten.

Über die Pathogenese der essentiellen Hyperlipidaemie ist ebenfalls nur wenig bekannt. Aus der Tatsache, daß es Fälle gibt, die nur die Hyperlipidaemie, sonst aber keine Manifestationen aufweisen, glaubten BÜRGER, SCHRADE und LANDERS (15) annehmen zu können, daß sich die primäre Störung auf das Blut erstreckt und die übrigen Veränderungen erst sekundär zustande kommen.

Mit verschiedenen Methoden wurde nachgewiesen, daß die im Serum vorhandenen vermehrten Fette der Nahrung entstammen und daß sie extrem lange im Serum verweilen. Während bei Normalpersonen nach Fettbelastung ein Maximum nach 3-4 Stunden erreicht ist (HIRSCH und Mitarb., 40, 41) und nach 6-8 Stunden wieder die Ausgangswerte vorliegen, sind diese bei der Hyperlipidaemie erst nach 20 Stunden wieder vorhanden (LEVER und KLEIN, 57).

Um die Frage zu klären, ob die abnorme Blutfettzusammensetzung Folge eines erhöhten Zuflusses ist oder auf eine Hemmung der Lipoidabwanderung aus dem Blut zurückgeführt werden muß, wurden von SCHRADE und Mitarb. (80) Versuche mit radioaktivem Phosphor gemacht.

Patienten wurde i.v. P_{32} injiziert; nach 10 Min. 24, 48 und 96 Stunden wurde Blut entnommen und der Gehalt an Serumlipoiden und Lipidphosphor bestimmt, außerdem die Radioaktivität gemessen. Kurvenmäßig ließ sich feststellen, daß hier eine erhöhte, stark nach rechts verschobene Kurve vorlag; nach 96 Stunden war noch kein Maximum vorhanden. Es handelte sich somit um den Ausdruck einer Hemmung der Phosphatidentfernung aus dem Blut.

Die auf Grund dieses Versuches gemachten Aussagen über die Phosphatide wurden von STANLEY und THANNHAUSER (85) auch für die Neutralfette bestätigt. Sie gaben Patienten mit Hyperlipidaemie per os kleine Mengen Olivenöl (Triglyceride), das durch J_{131} markiert war und stellten fest, daß im Vergleich zum Gesunden die Radioaktivität im Serum wesentlich höher anstieg und hoch blieb. THANNHAUSER (86) verwendet hierfür den Begriff "Retentionshyperlipidaemie" und sieht als Ursache eine funktionelle Störung in der Fettpassage zwischen den Kapillaren und Zellen an.

Ausgedehnte Belastungs- und Bilanzversuche an Normalpersonen und Patienten mit Hyperlipidaemie ließen BÜRGER, SCHRADE und LANDERS (15) zu dem Schluß kommen, daß im Vordergrund eine gestörte Resorption steht.

Die Fettbelastung mit 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin führte zu folgendem Ergebnis: Bei den Patienten stieg im Gegensatz zum Stoffwechselgesunden nach Fettbelastung die Fettausscheidung erheblich an. Von einem Gesunden wurden auch nach Zufuhr einer größeren Fettmenge 90% des Nahrungsfettes resorbiert, die Patienten dagegen schieden 20-30% wieder aus.

Diese Unterschiede werden noch deutlicher, wenn man die Ausscheidungsverhältnisse für Cholesterin allein untersucht. Dabei ist zu beachten, daß im Stuhl nicht nur unresorbierte Fette vorkommen, sondern daß auch die Darmwand selbst als Ausscheidungsorgan für Fette und Lipoide anzusehen ist.

Die Versuche umfassen 3 Perioden zu je 3 Tagen. In der 1. und 3. Periode wurden die Probanden auf reine Pflanzenkost gesetzt, während in der 2. Periode eine einmalige Zufuhr von 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl erfolgte.

Bei den Normalpersonen ergab sich eine tägliche Ausscheidung von 0,7-0,8 g Cholesterin neben unresorbierbaren Phytosterinen. Bei cholesterinfreier Kost ist also die Bilanz negativ. Nach Fettbelastung wird sie vorübergehend positiv, d.h. der Körper nimmt das Cholesterin zunächst auf, um es später wieder langsam abzugeben.

Die Cholesterinbilanz bei Patienten mit Hyperlipidaemie war in der 1. Periode ebenfalls negativ. Nach der Belastung wurde mehr Cholesterin wieder ausgeschieden als beim Gesunden, so daß die Bilanz nur gering positiv war. Diese Ausscheidung setzte sich noch in die 3. Periode hinein fort, so daß hier noch eine hohe negative Bilanz zu finden war.

Ein zusätzlicher Beweis für die verringerte Fett- und Cholesterinresorption scheint die vermehrte Ausscheidung von ungesättigten Sterinen zu sein. Normalerweise liegt ein großer Teil der Sterine im Stuhl als Dihydrocholesterin oder Koprosterin vor. Das mit der Galle abgegebene Cholesterin wird weitgehend durch die Darmbakterien hydriert. Es ist anzunehmen, daß bei einer beschleunigten Passage des Cholesterins die Zeit für die Hydrierung nicht ausreicht und deshalb vermehrt ungesättigte Sterine ausgeschieden werden.

Beim Stoffwechselgesunden lag der prozentuale Anteil der gesättigten Sterine in der Belastungsperiode um 20% niedriger als in der Vor- und Nachperiode; beim Kranken dagegen sank er um die Hälfte ab und blieb auch in der Nachperiode noch 30% unter dem Ausgangswert.

HOLT, AYLWARD und TIMBRES (14) sind der Ansicht, daß die essentielle Hyperlipidaemie durch einen Defekt im Transportmechanismus des Blutfettes durch die Leber hervorgerufen wird und daß ein humoraler Faktor beteiligt sei.

Die Frage einer Fermentanomalie, die für die Fettablagerung im Gewebe verantwortlich sei, wird verschiedentlich aufgeworfen. Das Fehlen von Serumlipase wurde in je 1 Fall bei CHAPMAN und KINNEY (10), sowie bei GOODMAN, SHUMAN und GOODMAN (34) festgestellt. BÜRGER und GRÜTZ (14) fanden in einem ihrer Fälle nach Fettbelastung bei normalem Lipasegehalt eine verzögerte Tributyrinspaltung, hielten es aber für unwahrscheinlich, daß die Hyperlipidaemie allein auf intravasaler verminderter Fettspaltung beruhe.

In jüngster Zeit wurden Versuche mit einem "fettmobilisierenden" Hormon unternommen, das im Hypophysenhinterlappen von Schweinen gefunden wurde, wobei die Frage offen steht, ob es dort selbst gebildet oder nur gespeichert wird. Es scheint sich um ein Oktapeptid zu handeln, das Triglyceride aus Omentum und Mesenterium freisetzt. Es wird blockiert durch depolymerisierte Hyaluronsäure. Bei Patienten mit essentieller Hyperlipidaemie konnte eine Erhöhung dieses Hormons festgestellt werden, jedoch wurde nicht geklärt, ob sie primär oder sekundär bedingt ist (ZARAFONETIS, SEIFTER, BAEDER und KALAS, 95).

HOLLISTER und Mitarb. (43), SCHÖLL und SCHETTLER (79), LEVER und Mitarb. (55) nehmen auf Grund ihrer Therapie mit Heparin

einen Defekt in der Bildung des Lipaemieklärfaktors aus Heparin, einem Gewebs- und einem Plasmafaktor an. SCHÖLL und SCHETTLER sprechen von einer primären Insuffizienz der Klärfaktorproduktion.

Um eine Störung im Fettklärungsmechanismus zu verifizieren, machten LEVER und KLEIN (57) folgende Versuche: Ein den Klärfaktor enthaltendes Serum (normales Serum, nachdem 100 mg Heparin i.v. injiziert wurden) wurde entweder mit normalem Serum oder mit Serum von Patienten mit Hyperlipidaemie gemischt. Diesen Mischungen wurden Fettemulsionen zugesetzt. Es ergab sich, daß das Serum mit essentieller Hyperlipidaemie die Klärungsreaktion hemmte, bzw. sie vollständig unterdrücken konnte, wenn genügende Mengen des Patientenserums zugesetzt worden waren. Versuche an Hunden, denen man eine Fettemulsion infundierte, zeigten die gleichen Wirkungen, die nach Heparingaben auftraten: Klärungsreaktion, Verlängerung der Blutungszeit. Das führte zu dem Schluß, daß auf Fettgabe eine endogene Ausschüttung von Heparin in den Blutstrom einsetzt.

Obwohl SCHILD und JAHNKE (zit. b. SCHETTLER, EGGSTEIN und JOBST, 77) nach Heparininjektionen Besserungen des Krankheitsbildes fanden, konnte mit der Protamin-Titration kein Mangel an endogenem Heparin nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß von den verschiedenen Autoren versucht wurde, die Frage der Pathogenese der Fettstoffwechselanomalien zu klären. Die mannigfaltigen Probleme einer verzögerten Resorption, verminderten Ausscheidung und erhöhten endogenen Synthese wurden diskutiert, doch fehlen hierzu, wie auch zur Frage einer möglichen Fermentanomalie oder hormonellen Dysregulation und einer Störung im Fettklärungsmechanismus noch die endgültigen Beweise.

Über den Lipoidstoffwechsel

Wie bereits erwähnt, finden wir bei der essentiellen Hyperlipidaemie und der essentiellen Hypercholesterinaemie nicht nur, wie man nach der Nomenklatur erwarten sollte, den Gesamtlipidspiegel bzw. den Cholesterinspiegel erhöht. Vielmehr ist in beiden Fällen die Gesamtlipidkonzentration erhöht, daneben prozentual eine Fraktion besonders betont. Im ersten Fall sind es die Neutralfette, im zweiten Fall das Cholesterin.

Bis jetzt wurde mehr oder weniger angenommen, daß es sich z.B. bei der mit der Hypercholesterinaemie verbundenen Gesamtlipiderhöhung im Serum um ein Begleitphänomen handle. Neuerdings wurde jedoch auf Grund der physikalischen Adsorption von Cholesterin und Neutralfetten in den Chylomikronen die Frage gestellt, ob eine Erhöhung der Neutralfette nicht vermehrt Cholesterin löst und so seinen Einschluß in lösliche Lipoproteide verhindert, dadurch aber zu einer Hypercholesterinaemie führt (FRIEDMAN und BYERS, 26).

Durch Versuche an Kaninchen konnten HIRSCH und NAILER (39) und FRIEDMAN und BYERS (28) eine Hypercholesterinaemie dadurch erzeugen, daß sie Phosphatide oder Neutralfette infundierten. Als Sofort-effekt wurde eine Phosphatidaemie bzw. Triglyceridaemie festgestellt. Erhebliche Erhöhungen der Cholesterinkonzentrationen um 200 bzw. 105% ergaben sich nach 12-stündiger Infusionsdauer.

SCHETTLER (75) schloß aus Versuchen, daß der Cholesterinspiegel im Blut weniger vom Cholesteringehalt als von der aufgenommenen Fettmenge der Nahrung abhängig sei. Fehlt Fett in der Nahrung, so geht die Cholesterinresorption erheblich zurück, und der Blutcholesterinspiegel fällt ab.

Während bisher Hypercholesterinaemie und Hyperlipidaemie als zwei verschiedene Prozesse betrachtet wurden, zeigen die obigen Versuche, daß möglicherweise die Cholesterinerhöhung im Serum passiv induziert sein kann durch primäre Änderung in den Plasmalipoiden (FRIEDMAN und BYERS, 27). Wie mittels C_{14} etikettierter Essigsäurereste gezeigt wurde, kann die endogene Cholesterinsynthese in fast allen Körpergeweben erfolgen. Als Hauptbildungsstätte des Plasmacholesterins kommt die Leberparenchymzelle in Frage. Wie Versuche an Ratten zeigten, hatten teilhepatektomierte Tiere erst 72 Stunden nach einer weitgehenden Reduktion des Cholesterins durch Plasmapherese die Ausgangswerte wieder erreicht, während Kontrolltiere nach 24 Stunden wieder normale Werte zeigten (FRIEDMAN und BYERS, 29).

Das läßt den Schluß zu, daß die Aufrechterhaltung des Serumcholesterins hauptsächlich eine Leberfunktion ist. Die Regulierung des Plasmacholesterins ist nicht nur in Bezug auf die Synthese sondern auch im Hinblick auf Ausscheidung und Umbau an normales Lebergewebe gebunden. Die Leber stellt jeweils den physiologischen status quo wieder her, je nachdem, ob das Cholesterin vermehrt oder vermindert ist (FRIEDMAN und BYERS, 25).

Bei chronischen Leberparenchymschäden bleibt der normale Cholesterinspiegel erstaunlich lange erhalten. Nur die Bildung des Ester-Cholesterins ist eingeschränkt. Reduziert man bei Tieren die Gesamtcholesterinmenge durch Plasmapherese und ersetzt diesen Verlust anschließend durch Injektion eines Serums, das nur freies Cholesterin vermehrt enthält, so findet man bei teilhepatektomierten Tieren die Unfähigkeit, das verlorene Ester-Cholesterin zu ersetzen, während bei Entfernung anderer Organe - einschließlich des Gastrointestinaltraktes - die Tiere in der Lage waren, ihre verminderten Serum-Cholesterinester zu ergänzen.

Man wird diesen Versuchen entnehmen können, daß die Leber die hauptsächliche, wenn auch nicht unerläßliche, Stätte der Veresterung ist. Die Rolle der Leber bei einer Cholesterin-Elimination aus dem Serum nach Inducierung einer Hypercholesterinaemie wurde ebenfalls durch Versuche von FRIEDMAN und BYERS (26) gezeigt. Nach 12 Stunden waren 70% des Cholesterins, das die Gefäße verlassen hatte, von der Leber aufgenommen worden. Die Analyse der anderen Organe ergab, daß nicht mehr als 26% des aus dem Blut entfernten Cholesterins in diesen Organen nachzuweisen war. Nach 24 Stunden waren noch 50% der vorherigen Menge in der Leber vorhanden; in den übrigen Organen zeigte sich keine Erhöhung mehr. Erst nach 72 Stunden waren die Cholesterinwerte in der Leber wieder die gleichen wie am Anfang.

In der Leber erfolgt nicht nur die Veresterung sondern auch die weitere Umwandlung des Cholesterins, z.B. die Bildung von Steroidhormonen und Gallensäuren. Die Ausscheidung einer vermehrten Cholesterinmenge erfolgt weder über den Darm noch durch die Galle.

Das wichtigste Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels - etwa 60% - stellen die Gallensäuren dar; sie werden aus dem Darm auf dem Wege über die Vena portae wieder beinahe quantitativ in die Leber rückresorbiert, um nach dem nächsten Blutdurchgang wieder in die Galle ausgeschieden zu werden (enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren).

Um das Verhalten der Serumlipide bei der essentiellen Hyperlipidaemie und essentiellen Hypercholesterinaemie gegenüberzustellen, werden im Folgenden einige Fälle aus der eigenen Klinik gebracht; außerdem wurden aus der Literatur die Serumwerte dieser Erkrankungen tabellarisch zusammengestellt.

1. S., E. ♂ 59 Jahre, Krankenblatt-Nr. 5145/59

Der Patient wurde aus der psychiatrischen Universitätsklinik zu uns verlegt mit der Diagnose: Zustand nach apoplektischem Insult, motorische und sensorische Aphasie, Hypertonie, Spondylosis deformans.

Die Anamnese ergibt folgendes: Bei dem Patienten war am 9.9.59 eine Hirnblutung aufgetreten. Bei der Einweisung in die psychiatrische Klinik bestanden Aphasie, Apraxie, Agraphie, Alexie und Verwirrtheitszustände. Die Sensibilität war ungestört, keine Paresen außer einer geringen Mundfacialisschwäche rechts.

Befunde: EEG. Keine Allgemeinveränderungen, Herdbefund mit Delta-Fokus occipital, parietal und temporal links. Es spricht für einen Gefäßprozeß im Bereich der linken Arteria cerebri media.
RR. 225/95 mm Hg. Fundus hypertonicus.
Abdomen ohne Besonderheiten.

Laborbefunde: BSR. 15/32 mm
Blutbild: HB. 14,4 g%, Ery. 5,2 Mill. Hb_E 27. Leuko. 6200.
Eos. 4, Stab. 3, Segm. 68, Ly. 18, Mono. 7.
Bei der Elektrophorese fiel ein dick milchig trübes Serum auf; es wurden deshalb die Lipoidwerte bestimmt: Ges. Lipide 1438 mg%, Ges. Chol. 602 mg%, Chol. Ester 577 mg%.
Außerdem wurde ein kompensierter Diabetes mellitus festgestellt mit Blutzuckerwerten um 150 mg%.
Nach Aufhebung der Bewußtseinstrübung wurde der Patient nach Hause entlassen. Erneute Aufnahme am 13.7.59, da seit einiger Zeit therapie-resistente Schmerzen im Bereich der HWS und BWS bestanden. Die Röntgenaufnahmen ergaben eine Spondylosis deformans, deshalb erfolgte die Verlegung des Patienten in die Medizinische Universitätsklinik am 28.8.59.

Status: 59-jähriger Patient in gutem AZ und EZ, Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. Keine Oedeme. An verschiedenen Stellen der Haut finden sich juckende, offene, zum Teil in Abheilung begriffene Efflorescenzen.

Thorax: Pulmo und Cor bieten keine pathologischen Befunde. RR. 225/100 mm Hg.

Abdomen: Leber 2 QF unter dem Rippenbogen. Milz nicht palpabel.

ZNS: Arm- und Beinreflexe lebhaft, seitengleich. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar.

Laborbefunde: BSR. 22/48 mm
Blutbild: Hb. 12,3 g%, Ery. 3,80 Mill, Hb_E 32, Leuko 5700.

Baso. 2, Eos. 8, Stab. 4, Segm. 55, Ly. 30, Mono 1.
Blutzucker: 212 mg%, Urin: Eiw. und Zucker neg., Sed. o.B.

Serum-Labilitätsproben: Takata-Ara. 80 mg%, Weltmann 6. Röhrchen (0,25% $CaCl_2$), Thymol-Trübungstest +++.
Ges. Lipide 4000 mg%, Ges. Chol. 600 mg%, Chol. Ester 360 mg%, freies Chol. 240 mg%, Phospholipide 600 mg%. Serum dick milchig.

Laparoskopie: Die Leber ist von normaler Größe, von rotbrauner Farbe mit einem Übergang ins Gelbliche. Die Struktur ist gut zu erkennen, am Rande einige Fibrinauflagerungen; Oberfläche völlig glatt. Die Milz ist auch bei Lagewechsel nicht zu sehen.

Leberbiopsie: In den Punktionszylindern findet sich ein regelrechter Läppchenaufbau. Die Glissonschen Felder sind nicht verbreitert. Die Leberzellbalken sind regulär angeordnet. In den zentralen Partien weisen die Leberzellen runde, optisch leere Räume auf. Das Plasma der Leberzellen und der v. Kupfferschen Sternzellen ist fein gekörnt. Diese Körnelung ergibt eine positive Eisenreaktion.

D. Zentrale Leberzellverfetlung, Hämosiderose der v. Kupfferschen Sternzellen.
Die am 22.9. erneut vorgenommene Lipid-Bestimmung ergab wiederum stark erhöhte Werte (s. Tabelle).

Diagnose: Cerebralsklerotischer Erweichungsherd bei essentieller Hyperlipidaemie; kompensierter Diabetes mellitus.

2. B., H. ♂ 62 Jahre, Krankenblatt-Nr. 4697/58

Anamnese: 1918 und 1924 Nephritis, 1936 und 1956 Thrombophlebitis. 1945 in Gefangenschaft schwere Hungeroedeme bei einer Gewichtsabnahme von 30 kg. 1957 Coronarinsuffizienz. 1958 im Januar Druckgefühl in der linken Brustseite verbunden mit reduziertem Allgemeinzustand. Es wurde erstmalig eine Leberschwellung festgestellt.
Seit Juli 1959 bestehen erneut die gleichen Beschwerden; es erfolgte Einweisung wegen starker Leberschwellung.

Status: 62-jähriger Patient in gutem EZ und KZ. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme, leichter Subikterus der Haut und Skleren.

Thorax: Seitengleich beatmet.
Pulmo: Gut atemverschieblich, Klopfschall sonor, reines VA.
Cor: Töne sehr leise, Aktion regelrecht, RR. 140/70 mm Hg.

Abdomen: Hepar 4 QF unter dem Rippenbogen, Lien nicht palpabel.

ZNS: Normale Reflexe.
Herz und Lunge röntgenologisch o.B.

Ekg: Sichere Anzeichen für verlängerte Überleitungszeit und Störungen der intraventriculären Reizausbreitung.

Laborbefunde: BSR. 103/120 mm
Blutbild: Hb. 13,2 g%, Ery. 3,9 Mill. Hb_E 34, Leuko 3500.
Eos. 7, Stab. 1, Segm. 32, Ly. 59, Mono. 1.

Serum-Labilitätsproben: Takata-Ara 50 mg%, Weltmann 10. Röhrchen (0,1 mg% $CaCl_2$), Thymol-Trübungstest +++.

Elektrophorese: Gamma-Globulinvermehrung von 33%.

Lipid-Werte: Ges. Lipide 1949 mg%, Ges. Chol. 330 mg%, Chol. Ester 195 mg%, freies Chol. 135 mg%, Phospholipide 400 mg%, Neutralfette 692 mg%. Serum stark lipaemisch.

Laparoskopie: Allgemeiner Subikterus der Organe, Hepatomegalie, feingranuläre Cirrhosis hepatis mit Zeichen starker Verfettung.

Leberbiopsie: Es zeigen sich sehr unterschiedlich große Leberzellen mit stark polymorphen Kernen; auch doppelkernige Zellen finden sich häufig, ebenso einige blasige "Glykogenkerne". Massiv grobtropfige Fettinfiltration sowohl peripher als auch läppchenzentral. Deutliche Gerüstsklerose. Geringfügige Eisenpigmentablagerung.

D. Hochgradige Fettleber, beginnende Fettcirrhose.

Unter Behandlung mit fettarmer, eiweißangereicherter Leberschutzkost und bei i.v. Applikation von Lebertotalextrakten und oralen Gaben von Vitamin B und C hat sich der Allgemeinzustand des Patienten deutlich gebessert. Die Leber ist noch 2 QF unter dem Rippenbogen zu tasten.

Diagnose: Hyperlipidaemie mit beginnender Lebercirrhose.

3. D., E. ♀ 62 Jahre, Krankenblatt-Nr. 6750/58

Die Patientin gibt an, vor 3-4 Jahren erstmalig Herzbeschwerden gehabt zu haben in Form von Schmerzen in der linken Brustseite, die in den linken Rücken und linken Arm ausstrahlten. Engigkeitsgefühl, Atemnot, Blaufärbung der Lippen kamen bei körperlichen Anstrengungen dazu. Nach längerem Gehen traten Schmerzen in beiden Waden auf. Seit einiger Zeit "Ameisenkribbeln" in Händen und Füßen, Gefühl des Absterbens der Finger. Vor einem Jahr wurde erstmalig ein hoher Blutdruck festgestellt.

Status: 62-jährige Patientin in mäßigem AZ und EZ. Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. Erhebliche Lippencyanose, Arbeitsdyspnoe. Keine Oedeme, kein Ikterus.

Thorax: Skoliotisch deformierter, ausreichend beatmeter Thorax.
Pulmo: Reines VA, Lungengrenzen 2 QF verschieblich.
Cor: Regelmäßige, etwas beschleunigte Aktion, systolisches Geräusch über der Aorta. RR. 210/110 mm Hg.

Abdomen: Sehr fettreiche Bauchdecken, keine pathologischen Befunde außer einer um 2 QF verbreiterten Leber.

Rö. Thorax: Atheromatose der Aorta, sonst Lunge o.B. Bei der Abdomenübersicht fällt die ausgeprägte Verkalkung der Bauchaorta auf.

Ekg: Anzeichen für Myocardschaden bei Linkshypertrophie.

Oscillogramm: Seitengleiche Abschwächung der Fußpulse.
Röntgenologisch konnten an den Unterschenkeln keine Gefäßverkalkungen nachgewiesen werden.

Laborbefunde: BSR. 24/42 mm
Blutbild: Hb 13,6 g%, Ery 4,42 Mill. Hb_E 31, Leuko 5200.
Baso. 1, Eos. 3, Stab. 3, Segm. 74, Ly. 14, Mono. 5.

Lipid-Werte: Ges. Chol. 230 mg%, Neutralfette 760 mg%.
Wegen der Diskrepanz zwischen Cholesterinwerten und den früharteriosklerotischen Veränderungen wurden die Gesamtlipide und die Phospholipide bestimmt. Es ergab sich eine Erhöhung der Gesamtlipide mit 1293 mg% bei erheblich verminderten Phospholipiden mit 30,3 mg%.

Durch Gaben von Cordalin und Adelphan wurde weitgehendes Abklingen der stenocardischen Beschwerden erreicht. Wegen der Durchblutungsstörungen wurden Stenocardin und Hauff'sche Armbäder verordnet.

Diagnose: Hypertonus, Coronarsklerose, Hyperlipidaemie.

4. L., E. ♀ 56 Jahre, ambulante Patientin

Die Patientin kommt zur Behandlung wegen eines seit Jahren bestehenden Hypertonus. Eine vor zwei Jahren verordnete Kneipp-Kur wegen eines hochgradigen Erschöpfungszustandes hatte eine weitgehende Besserung gebracht. Jetzt klagt sie erneut über Schmerzen in der Herzgegend, die in den linken Arm und die linke Kopfseite ausstrahlen. In der letzten Zeit belästigen sie außerdem Paraesthesien und das Gefühl des Absterbens in beiden Füßen. Seit mehreren Wochen stellt die Patientin kleine gelbe Knötchen an Ellenbogen und Fingern fest.

Status: 56-jährige Patientin in ausreichendem AZ und EZ. Haut und Schleimhäute gut durchblutet. Kein Ikterus, keine Oedeme. An beiden Ellenbogen haselnußgroße, gelbe Knoten; über den Grundgelenken des 2. und 3. Fingers rechts erbsengroße Knötchen.

Thorax: Symmetrisch beatmet, Atemexcursionen ausreichend.
Pulmo: Lungengrenzen gut verschieblich, in beiden Unterfeldern vereinzelt feinblasige Rg's.
Cor: Herz 2 QF nach links verbreitert, Töne rein. RR. 175/90 mm Hg.

Rö. Thorax: Mäßige Linksverbreiterung des Herzens, vorspringender Aortenbogen mit deutlicher Sichelbildung.

Abdomen: Hepar 1 QF unter dem Rippenbogen, Milz nicht tastbar.

Extremitäten: A. dorsalis pedis beiderseits nicht zu tasten.

Laborbefunde: BSR 8/21 mm
Blutbild: Hb 15 g%, Ery. 4,72 Mill, Hb_E 31, Leuko. 8400.
Eos. 2, Stab. 3, Segm. 69, Ly. 22, Mono. 4.

Lipid-Werte: Ges. Lipide 1857 mg%, Ges. Chol. 580 mg%, Chol. Ester 350 mg%, freies Chol. 230 mg%, Phospholipide 230 mg%; Lipoproteide Alpha 9%, Beta 91%. Serum stark lipaemisch.

Durch Behandlung mit Diät (Rohkost- und Safttagen), außerdem Gaben von Lipostabil, Vitamin E und Safloweröl besserten sich die Beschwerden. Der Blutdruck sank auf 155/80 mm Hg. Die Xanthome sind zurückgegangen.
23.6.58. Wieder zunehmende Vergrößerung der Xanthome, neue Kno-

ten am linken Ohr und plane Xanthome in beiden Handflächen. RR. 170/80 mm Hg. Ges. Chol. 550 mg%, Chol. Ester 420 mg%, freies Chol. 130 mm%.
13.1.59. Hautbefund unverändert. RR. 195/80 mm Hg.
Ges. Chol. 530 mg%, Chol. Ester 410 mg%, freies Chol. 120 mg%.

Diagnose: Arteriosklerotische Durchblutungsstörungen bei essentieller Hyperlipidaemie.

5. S., C. ♀ 57 Jahre, Krankenblatt-Nr. 8669/58.

Anamnese: Die Patientin leidet seit 1939 nach einer Grippe an leichteren Asthmabeschwerden. In den letzten Jahren traten zunehmende Herzbeschwerden in Form von Atemnot auf. Seit September 1958 bemerkt die Patientin ein Anschwellen beider Beine. Sie ist seither wegen Kreislaufdekompensation in ärztlicher Behandlung. Der behandelnde Arzt stellte gleichzeitig eine "hypochrome" Anaemie fest, die sich als therapieresistent erwies und überwies deshalb die Patientin zur stationären Behandlung.

Status: 57-jährige Patientin in gutem EZ und KZ. Haut blaß, etwas subikterisch. Keine Oedeme.

Thorax: Faßförmig, seitengleich beatmet.
Pulmo: Über der ganzen Lunge hypersonorer Klopfschall, Grenzen um 2 QF atemverschieblich.
Cor: Rechte Herzgrenze schließt mit dem rechten Sternalrand ab, links 1 QF verbreitert. Aktion regelmäßig. RR. 125/80 mm Hg.

Abdomen: Leber und Milz nicht palpabel, keine Resistenzen.
Die Röntgendurchleuchtung des Thorax ergab ein mäßiges Lungenemphysem. Herz linksverbreitert mit ausgeprägter Atheromatose der Aorta.

Ekg: Linkstyp mit linksventriculärer Durchblutungsnot und Störung der Erregungsrückbildung.

Laborbefunde: BSR. 23/55 mm
Blutbild: Hb. 13,5 g%, Ery. 3,71 Mill, Hb_E 37, Leuko 8000.
Baso. 4, Eos. 5, Stab. 20, Segm. 34, Ly. 35, Mono. 2.
Sternalmark: Mäßige Linksverschiebung, geringe Reifungshemmung der Erythropoese, etwas verminderte Granulopoese.
Die Serumlabilitätsproben lagen im Bereich der Norm.

Lipid-Werte: Ges. Lipide 1701 mg%, Ges. Chol. 550 mg%, Chol. Ester 430 mg%, freies Chol. 120 mg%, Phospholipide 408 mg%.

Durch Behandlung mit Strophantin-Cordalin wurde eine weitgehende Besserung der Herzbeschwerden erreicht. Die leichte Anaemie sprach auf Vitamin B_{12} und Eisen gut an.

Diagnose: Myocardschaden, Lungenemphysem, Hypercholesterinaemie.

6. Z., K. ♀ 63 Jahre, Krankenblatt-Nr. 6647/58

Anamnese: Die Patientin gibt an, immer gesund gewesen zu sein. Im letzten halben Jahr traten erstmalig Herzschmerzen auf bei Anstrengung, außerdem stenocardische Beschwerden. Es wurde ein hoher Blutdruck festgestellt. Die Patientin kam im Anschluß an einen auf der Straße erlittenen Schwächeanfall zur stationären Aufnahme.

Status: 63-jährige Patientin in gutem EZ und schlechtem AZ. Haut und sichtbare Schleimhäute mäßig, aber ausreichend durchblutet. Keine Oedeme, kein Ikterus.

Thorax: Keine Deformationen; seitengleich beatmet.
Pulmo: Grenzen gut verschieblich, reines VA. Im linken Unterlappen klingende Rasselgeräusche.
Cor: 1 QF links- und rechtsverbreitert. Aktion regelrecht, systolischen Geräusch, p.m. über der Aorta. RR. 165/90 mm Hg.

Abdomen: Bauchdecken adipös, gut eindrückbar. Leber und Milz nicht tastbar. Keine pathologischen Resistenzen.

Rö. Thorax: Kein Anhalt für frischen tuberkulösen Prozeß in der Lunge; auffallende Atheromatose der Aorta, stark vorspringender Aortenknopf.

Ekg: Linkstyp. Zeichen für linksventriculäre Durchblutungsnot. Diffuse Myocardschädigung.

Augenhintergrund: Mäßige Arteriosklerose der Netzhautgefäße.

Laborbefunde: BSR. 18/40 mm
Blutbild: Hb. 14,6 g%, Ery. 4,64 Mill. Hb_E 32, Leuko. 9400.
Stab. 3, Segm. 64, Ly. 32, Mono 1.

Lipid-Werte: Ges. Lipide 1320 mg%, Ges. Chol. 330 mg%, Chol. Ester 240 mg%, freies Chol. 90 mg%, Phospholipide 309 mg%. Serum nicht lipaemisch.

Durch diätetische und Injektionsbehandlung mit Strophantin-Cordalin konnte das Allgemeinbefinden der Patientin weitgehend gebessert werden. Es besteht ein labiler Hypertonus mit Werten zwischen 195/95 und 140/70 mm Hg. Stenocardische Beschwerden werden nur noch selten angegeben.

Diagnose: Hypertonus, vasculärer Myocardschaden bei essentieller Hypercholesterinaemie.

7. D., M. ♀ 60 Jahre, ambulante Patientin.

Anamnese: Die Patientin klagt seit Jahren über Herzbeschwerden. Sie fühlt sich ständig müde und abgeschlagen. Zuweilen treten krampfartige Schmerzen in der Herzgegend auf; Atemnot bei besonderen körperlichen Anstrengungen. Seit etwa sieben Jahren bemerkt sie gelbliche, flächige Ablagerungen in der Handinnenfläche und Knötchenbildungen an beiden Ellenbogen und Fersen.

Status: 60-jährige Patientin in gutem AZ und EZ. Haut und sichtbare

Schleimhäute ausreichend durchblutet. Keine Cyanose, kein Ikterus, keine Oedeme. Multiple, derbe, mit der Oberhaut fest verbundene, erbsen- bis bohnengroße Knoten an den Handflächen, beiden Ellenbogen, Gesäß, Fersen und am rechten Knie. Die Farbe ist gelb bis gelbrötlich. An den vorderen Achselhöhlenfalten und über dem Sternum ist die Haut gelblich verfärbt und verdickt.

Thorax: Keine Deformierungen, gute Atemexcursionen.
Pulmo: Auscultatorisch und perkutorisch ohne Befund.
Cor: Grenzen nach links verbreitert. Töne rein, A_2 betont. RR. 195/110 mm Hg.

Abdomen: Leber 1 QF unter dem Rippenbogen, sonst kein pathologischer Befund.

Rö. Thorax: Hochgradig quergelagertes Herz und zylindrisch verformte Aorta. Lungenfelder frei.

Ekg: Linkstyp, Störung der linksventriculären Erregungsrückbildung.

Laborbefunde: BSR. 12/26 mm.
Blutbild: Hb. 14,2 g%, Ery. 4,8 Mill., Hb_E 29, Leuko. 8600.
Eos. 1, Stab. 3, Segm. 64, Lympho. 31, Mono. 1.
Leberfunktionsproben: Takata-Ara: 90 mg%, Thymoltrübungstest+++.

Lipid-Werte: Ges. Lipide 1709 mg%, Ges. Chol. 564 mg%, Chol. Ester 353 mg%, freies Chol. 211 mg%, Phospholipide 390 mg%. Serum nicht lipaemisch.

Der Patientin wurde fett- und cholesterinarme Kost, Rohkost, Safloweröl und eine Weizengelkur verordnet. Die Herzbeschwerden besserten sich wesentlich nach Adelphan-Injektionen. Der Blutdruck ging zurück auf 160/95 mm Hg.

Diagnose: Hypertonie, essentielle Hypercholesterinaemie.

Zusammenstellung der Lipidwerte der besprochenen Fälle

	Ges. Lip.	Neutralfette		Ges. Chol.		Phospholipide		Datum
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%	
1.	1438 mg%	-	-	602 mg%	41,8%	-	-	11.11.58
	4000 "	-	-	600 "	15,0%	600 mg%	15,0%	27.8.59
	6370 "	-	-	560 "	8,7%	650 "	10,2%	28.9.59
2.	1949 "	692 mg%	35,5%	330 "	16,8%	400 "	20,5%	
3.	1293 "	760 "	58,7%	230 "	17,7%	30,0 "	2,3%	
4.	1857 "	-	-	580 "	31,2%	230 "	12,3%	9.12.57
	-	-	-	550 "	-	-	-	23.6.58
	-	-	-	530 "	-	-	-	13.1.59
5.	1701 "	-	-	550 "	32,3%	408 "	23,9%	
6.	1320 "	-	-	330 "	25,0%	309 "	23,4%	
7.	1709 "	-	-	564 "	33,0%	390 "	22,8%	4.12.57
	1767 "	-	-	540 "	30,5%	412 "	23,3%	2.4.58

Serumlipidwerte bei essentieller Hyperlipidaemie
(Zusammenstellung aus der Literatur)

Nr. des Literat. verz.	Ges. Lip.	Neutralfette		Ges. Chol.		Phospholipide	
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%
38	9935 mg%	7767 mg%	78,1%	968 mg%	9,7%	1200 mg%	12,1%
13	9470 "	7283 "	76,8%	686 "	7,2%	1740 "	17,9%
77	9370 "	7636 "	81,4%	901 "	9,6%	833 "	8,8%
62	9320 "	7483 "	80,2%	832 "	8,9%	1100 "	11,8%
74	8288 "	-	-	760 "	9,1%	180 "	2,1%
77	8110 "	-	-	760 "	9,3%	-	-
77	8100 "	-	-	321 "	3,9%	324 "	4,0%
77	8100 "	6570 "	81,1%	900 "	11,1%	400 "	9,9%
77	7370 "	-	-	320 "	4,3%	430 "	5,8%
13	7340 "	5430 "	73,9%	1059 "	14,4%	941 "	12,8%
75	7300 "	5722 "	78,3%	898 "	12,3%	680 "	9,3%
77	7046 "	-	-	285 "	4,0%	2810 "	39,0%
75	6932 "	4559 "	67,2%	860 "	12,4%	1050 "	15,1%
75	6710 "	4778 "	71,2%	791 "	11,7%	740 "	11,1%
77	6500 "	5174 "	79,6%	450 "	6,9%	494 "	7,6%
75	6463 "	4711 "	72,8%	653 "	10,1%	790 "	12,2%
13	6232 "	-	-	363 "	4,5%	368 "	5,9%
77	6100 "	4704 "	66,7%	1100 "	18,0%	672 "	11,0%
22	5900 "	4505 "	76,2%	445 "	7,5%	950 "	16,1%
77	5889 "	4477 "	76,0%	693 "	11,7%	810 "	15,4%
75	5625 "	3968 "	70,5%	695 "	12,2%	652 "	11,5%
75	5604 "	4310 "	76,9%	640 "	14,4%	585 "	10,4%
10	5590 "	-	-	425 "	7,6%	550 "	9,8%
13	5574 "	-	-	465 "	8,3%	1711 "	30,7%

Nr. des Literat. verz.	Ges. Lip.	Neutralfette		Ges. Chol.		Phospholipide	
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%
75	5426 mg%	2094 mg%	38,5%	1070 mg%	19,7%	1735 mg%	31,9%
59	5010 "	-	-	635 "	12,6%	798 "	15,9%
22	4900 "	3787 "	77,2%	413 "	8,4%	700 "	14,2%
75	4808 "	3790 "	78,8%	404 "	8,4%	372 "	7,7%
1	4500 "	3846 "	58,4%	300 "	6,6%	403 "	8,9%
69	4320 "	3547 "	82,1%	342 "	7,9%	254 "	5,9%
10	4300 "	-	-	520 "	12,1%	580 "	13,4%
52	4289 "	-	-	555 "	12,9%	-	-
69	4210 "	3565 "	84,6%	320 "	7,6%	241 "	5,7%
75	4200 "	3000 "	71,4%	712 "	16,9%	419 "	9,9%
75	4194 "	2728 "	65,0%	555 "	13,2%	670 "	15,9%
59	4075 "	-	-	759 "	18,6%	706 "	17,3%
76	4020 "	3140 "	78,1%	578 "	14,3%	268 "	6,9%
77	4010 "	1030 "	27,1%	521 "	13,7%	574 "	14,3%
77	3954 "	2775 "	70,1%	379 "	9,5%	465 "	11,7%
43	3910 "	-	-	626 "	16,2%	690 "	17,6%
38	3840 "	-	-	596 "	15,5%	573 "	14,9%
23	3540 "	-	-	188 "	5,3%	240 "	6,7%
30	3500 "	-	-	736 "	21,2%	292 "	8,3%
75	3388 "	2236 "	66,0%	462 "	13,6%	596 "	17,6%
86	3370 "	3202 "	95,0%	250 "	7,4%	328 "	9,7%
62	3300 "	2738 "	82,9%	197 "	8,9%	500 "	15,1%
43	3200 "	1976 "	61,5%	604 "	18,8%	620 "	19,4%
75	3139 "	1192 "	37,9%	579 "	24,1%	805 "	25,6%
69	3130 "	-	-	320 "	10,2%	-	-
62	3060 "	2551 "	83,3%	144 "	4,7%	428 "	13,9%
86	2994 "	2342 "	78,2%	525 "	17,5%	563 "	18,8%

Nr. des Literat. verz.	Ges. Lip.	Neutralfette		Ges. Chol.		Phospholipide	
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%
86	2920 mg%	1098 mg%	37,6%	735 mg%	25,1%	503 mg%	17,2%
8	2850 "	-	-	440 "	15,4%	-	-
75	2817 "	2015 "	71,5%	304 "	10,7%	437 "	15,5%
75	2811 "	1191 "	42,3%	735 "	26,1%	503 "	17,8%
22	2740 "	1608 "	58,6%	232 "	8,4%	900 "	32,4%
75	2727 "	1556 "	57,0%	445 "	16,3%	540 "	19,4%
75	2557 "	722 "	28,2%	840 "	32,4%	684 "	26,7%
59	2475 "	-	-	560 "	22,6%	534 "	21,5%
59	2350 "	884 "	37,6%	435 "	18,5%	402 "	17,1%
75	2333 "	921 "	39,4%	585 "	25,1%	530 "	22,7%
75	2295 "	1405 "	61,6%	342 "	14,8%	470 "	20,4%
59	2240 "	775 "	34,5%	470 "	34,5%	432 "	19,2%
64	2226 "	1450 "	65,1%	451 "	20,2%	358 "	16,1%
75	2183 "	1017 "	46,5%	451 "	20,6%	494 "	22,6%
75	2166 "	814 "	37,5%	580 "	26,7%	468 "	21,5%
23	2164 "	-	-	794 "	36,7%	-	-
75	2162 "	946 "	43,7%	484 "	22,3%	508 "	23,5%
75	2155 "	974 "	45,1%	468 "	21,7%	582 "	27,0%
77	2150 "	-	-	550 "	25,5%	375 "	17,4%
75	2102 "	795 "	37,8%	581 "	27,6%	465 "	22,1%
49	2067 "	-	-	653 "	31,5%	-	-
70	2050 "	-	-	467 "	22,7%	220 "	10,7%
75	1982 "	1165 "	58,7%	378 "	19,1%	265 "	13,3%
59	1890 "	704 "	37,2%	273 "	14,4%	343 "	18,1%
75	1847 "	384 "	20,7%	619 "	33,5%	515 "	27,8%

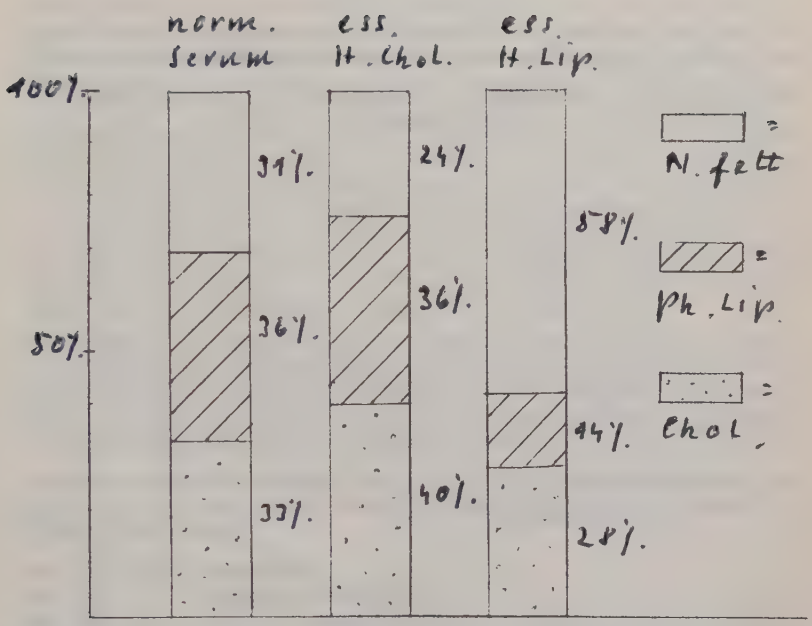
Nr. des Literat. verz.	Ges. Lip.	Neutralfette		Ges. Chol.		Phospholipide	
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%
64	1800 mg%	-	-	263 mg%	14,6%	358 mg%	19,3%
77	1690 "	598 mg%	35,3%	274 "	16,1%	313 "	18,5%
77	1640 "	304 "	18,5%	534 "	37,7%	510 "	31,4%
75	1610 "	746 "	46,3%	324 "	20,1%	396 "	24,5%
75	1592 "	722 "	45,3%	343 "	21,5%	356 "	22,3%
75	1549 "	702 "	45,3%	310 "	20,0%	346 "	22,3%
75	1524 "	813 "	55,3%	280 "	18,3%	271 "	17,7%
75	1418 "	429 "	30,2%	404 "	28,4%	393 "	27,7%
75	1218 "	438 "	35,9%	309 "	25,3%	300 "	24,6%

Serumlipidwerte bei essentieller Hypercholesterinaemie
(Zusammenstellung aus der Literatur)

Nr. des Literat. verz.	Ges. Lip.	Neutralfette		Ges. Chol.		Phospholipide	
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%
75	1500 mg%	-	-	630 mg%	42,0%	388 mg%	25,8%
10	1600 "	-	-	420 "	26,2%	560 "	35,0%
10	1800 "	679 mg%	37,6%	520 "	28,8%	445 "	24,6%
10	1920 "	814 "	42,3%	520 "	27,1%	430 "	22,3%
10	2300 "	1161 "	50,4%	515 "	23,3%	470 "	20,4%
56	(2407) "	378 "	15,7%	1070 "	48,6%	450 "	18,6%
56	(1013) "	3 "	0,3%	505 "	49,8%	310 "	30,6%
56	(913) "	166 "	18,1%	345 "	37,7%	285 "	31,2%
56	(1224) "	145 "	11,8%	500 "	40,8%	410 "	33,4%
56	(906) "	23 "	2,5%	430 "	47,4%	303 "	33,4%
56	(1039) "	156 "	15,0%	445 "	42,8%	339 "	32,6%
56	(1024) "	82 "	8,0%	465 "	45,4%	278 "	27,1%
86	(1304) "	320 "	25,3%	364 "	27,8%	470 "	36,0%
86	(874) "	-	-	351 "	42,2%	396 "	45,3%
86	3837 "	-	-	1050 "	27,3%	1960 "	51,0%
85	(1197) "	-	-	667 "	55,7%	448 "	37,4%
54	(876) "	210 "	23,9%	333 "	38,0%	292 "	33,3%
54	(1164) "	133 "	11,2%	528 "	45,2%	360 "	30,9%
54	(2159) "	-	-	902 "	41,7%	642 "	29,8%
54	(1134) "	252 "	22,2%	403 "	35,5%	339 "	35,1%
54	(1498) "	144 "	9,7%	927 "	65,5%	331 "	22,6%
54	(1160) "	136 "	11,7%	489 "	42,1%	397 "	33,6%
54	(1015) "	139 "	13,7%	400 "	39,4%	358 "	35,2%
54	(1403) "	314 "	22,3%	520 "	37,0%	367 "	26,1%

Nr. des Literat. verz.	Ges. Lip.	Neutralfette		Ges. Chol.		Phospholipide	
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%
54	(1125) mg%	68 mg%	6,0%	477 mg%	42,4%	411 mg%	36,5%
55	(978) "	114 "	11,6%	425 "	43,4%	313 "	32,0%
55	(2153) "	-	-	897 "	41,6%	515 "	23,8%
55	(1187) "	186 "	15,7%	497 "	41,8%	378 "	31,8%
55	(1016) "	298 "	29,5%	324 "	32,1%	286 "	28,3%
55	(1083) "	219 "	20,2%	389 "	35,9%	386 "	35,6%
55	(1280) "	373 "	29,0%	480 "	37,5%	280 "	21,9%
55	(1317) "	190 "	14,4%	500 "	37,8%	445 "	33,7%
55	(1026) "	264 "	25,7%	381 "	37,1%	273 "	26,6%
55	(1227) "	213 "	17,3%	477 "	38,8%	393 "	32,0%
68	(2514) "	-	-	740 "	29,4%	476 "	18,9%
68	(1145) "	-	-	334 "	29,1%	340 "	29,7%
68	(1166) "	-	-	399 "	34,2%	565 "	48,4%
68	(1879) "	-	-	836 "	44,4%	332 "	17,6%
68	(2532) "	-	-	596 "	23,5%	445 "	17,5%
68	(1613) "	-	-	499 "	20,9%	395 "	24,4%
68	(1544) "	-	-	323 "	20,9%	325 "	21,0%
68	(1066) "	-	-	400 "	37,7%	410 "	38,4%
68	(1315) "	-	-	407 "	30,9%	480 "	36,5%

( ) : Die Gesamtfettwerte wurden nach der bei SCHETTLER (75) angegebenen Formel berechnet:
Gesamtfette = gesamtveresterte Fettsäuren + Ges. Chol. + (Lipid-P x 5,96)



Prozentuale Verteilung der Lipidfraktionen in Seren von Kranken mit "Essentieller Hyperlipidaemie" und "Essentieller Hypercholesterinaemie" (halbschematisch)

Wir hatten zunächst die Absicht, das gesammelte Zahlenmaterial mittels statistischer Methoden auszuwerten. In Anbetracht der sehr unterschiedlichen Herkunft der Werte, vor allem aber angesichts der in den einzelnen Laboratorien völlig verschiedenen Lipidnachweismethoden, haben wir aber schließlich davon Abstand genommen.

Was die Bestimmung der Gesamt-Lipide anbelangt, so werden in neuerer Zeit hauptsächlich zwei Methoden bevorzugt:

1. Methode nach BLOOR (98):
   Das Extraktmittel besteht aus einem Gemisch von 3 Vol. Äthanol und 1 Vol. Äther und
2. die Methode von SPERRY (99),
   die mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch arbeitet.

Teilweise wurden jedoch bei den angeführten Beispielen nur Analysen einzelner Lipidfraktionen durchgeführt und die Gesamtlipidwerte daraus errechnet. SCHETTLER (75) verwendet für die Berechnung der

Gesamt-Lipide folgende Formel:

Gesamt-Lipide = gesamtveresterte Fettsäuren + Ges. Cholesterin + (Lipid-P x 5,96)

Die hieraus resultierenden Werte stimmen mit denen, die man nach der von MARK (60) angegebenen Formel erhält, weitgehend überein:

Gesamt-Lipide = Neutralfette + Phospholipide + freies Cholesterin + (Ester-Cholesterin x 1,69)

Auswertung der Tabellen:

Nach Zusammenstellung und Auswertung der Lipoidwerte bei der essentiellen Hyperlipidaemie und Hypercholesterinaemie scheint uns die bisher bestehende Unterteilung nicht mehr zu Recht zu bestehen. Rein theoretisch erscheint es uns zunächst unlogisch, die Erhöhung einer Lipoidfraktion (Cholesterin) der Vermehrung der Gesamtlipide gegenüberzustellen. Bei Durchsicht der Literatur kann man sich nicht des Eindruckes erwehren, daß, insbesondere bei den älteren Arbeiten, oft nur Cholesterinbestimmungen durchgeführt wurden, die den verschiedenen Krankheitsbildern die Bezeichnung einer Hypercholesterinaemie eingetragen haben. Die späteren Analysen zeigen jedoch, daß auch immer die anderen Lipoidfraktionen erheblich erhöht sind. Soweit Gesamtlipidanalysen gemacht worden sind, ergeben sie übereinstimmend eine mehr oder weniger starke Erhöhung der Gesamtlipide.

Wie man aus den Tabellen ersieht, schwankt der prozentuale Anteil des Cholesterins bei der essentiellen Hypercholesterinaemie innerhalb weiter Grenzen. Sieht man von den nur selten gefundenen, aber vielleicht auf ungenauen Analysen beruhenden Extremwerten ab, so beträgt die Schwankungsbreite von 20,9% - 49,8%.

Aus den angeführten Zahlen geht hervor, daß in allen Fällen eine Vermehrung der Gesamtlipide vorliegt. Der Cholesterinanteil an den Gesamtlipiden beträgt

bei 11 Fällen unter 30%,
bei 14 " zwischen 30 und 40%,
bei 16 " " 40 und 50%,
bei 2 " über 50%.

Die Neutralfette zeigen sich in den absoluten Werten bei 13 von 27 Fällen erhöht, während die restlichen 14 innerhalb der normalen Grenzen von 0 - 20% liegen.

Prozentual herrscht eine ausgesprochene Verminderung der Neutralfette vor; es liegen

5 Fälle zwischen 0 und 10%,
11 " " 10 und 20%,
8 " " 20 und 30% und nur
3 " über 30%.

Phospholipide: Was die Phospholipide anbetrifft, so liegen die prozentualen Werte zwischen 17,5% und 37,4%,

4 Fälle unter 20%,
15 " zwischen 20 und 30%,
21 " " 30 und 40%,
3 " über 40%.

Demgegenüber sind alle absoluten Werte der Phospholipide erhöht von 273 mg% bis 1960 mg%.

Die angeführten Zahlen ergeben für die essentielle Hypercholesterinaemie bei Vermehrung der Gesamtlipide für Cholesterin und Phospholipide eine eindeutige Erhöhung der absoluten Werte; die Prozentzahlen ergeben für beide Lipoide für annähernd 50% der Fälle normale Werte zwischen 30 und 40%. Die Neutralfette dagegen sind absolut normal bis leicht erhöht, während prozentual eine eindeutige Verminderung vorliegt.

Die Tabellen der essentiellen Hyperlipidaemie weisen eine zum Teil extreme Vermehrung der Gesamtlipide mit einem Maximalwert von 9935 mg% auf. Die stärkste Erhöhung zeigen die Neutralfette mit Werten zwischen 429 mg% und 7767 mg%. Prozentual liegen dabei

4	Fälle	unter	30%,
12	"	zwischen	30 und 40%,
7	"	"	40 und 50%,
4	"	"	50 und 60%,
18	"	"	70 und 80%,
9	"	über	80%.

Die absoluten Cholesterinwerte sind erhöht mit einem Höchstwert von 1100 mg%. Prozentual überwiegt bei weitem die Erniedrigung:

25	Fälle	liegen	zwischen	0 und 10%
35	"	"	"	10 und 20%
20	"	"	"	20 und 30%
5	"	"	"	30 und 40%.

Die Phospholipidwerte zeigen gleichfalls alle eine absolute Vermehrung. Prozentuale Verteilung:

18	Fälle	zwischen	0 und 10%
40	"	"	10 und 20%
16	"	"	20 und 30%
5	"	"	30 und 40%.

Es ergibt sich bei der essentiellen Hyperlipidaemie eine extreme Vermehrung der Gesamtlipide mit vorwiegender Beteiligung der Neutralfette, von denen 93% einen prozentualen Anteil von über 40% bieten. Demgegenüber weisen Cholesterin und Phospholipide wohl eine absolute Erhöhung, aber prozentual verringerte Werte auf und zwar liegen bei Cholesterin nur 5,8%, bei den Phospholipiden nur 6,2% im Bereich des Normalen.

Zusammenfassung:

Aus dem Gesagten ergibt sich folgendes: Die Gesamtlipidkonzentrationen liegen bei beiden Krankheitsformen hoch. Es ändert sich nur die Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen. Bei der Hyperlipidaemie handelt es sich um eine Gesamtlipidvermehrung, bei der die Neutralfettanteile mit 50% und mehr im Vordergrund stehen.

Bei der Hypercholesterinaemie ergibt sich ebenfalls eine Erhöhung der Gesamtlipide, hier aber mit Betonung des Cholesterins.

Wir vertreten die begründete Ansicht, daß es zweckmäßig wäre, in jedem Fall von Hyperlipidaemie zu sprechen. Da sich auch kaum wesentliche Unterschiede im klinischen Bild herausfinden lassen, sollte man die jeweilige Verlaufsform nach der prozentual im Vordergrund stehenden Lipoidfraktion bezeichnen. Wir schlagen daher folgende Einteilung vor:

Hyperlipidaemie

1. Cholesterintyp	(früher Hypercholesterinaemie)
2. Neutralfettyp	(früher Hyperlipidaemie)
3. Phosphatidtyp	(früher Hyperphosphatidaemie bei biliärer xanthomatöser Lebercirrhose)

BIBLIOGRAPHIE

1. ABEGG, W.: Ein Fall von alimentärer hochgradiger hepatogener Fettretention im Blut bei einem 11-jährigen Kinde. Jahrbuch d. Kinderh. 149:94 (1937)

2. ADLERSBERG, D.: Hypercholesteremia with Predisposition to Atherosklerosis. Amer. J. Med. 11:600 (1951)

3. ADLERSBERG, D.: Inborn Errors of Lipid Metabolism. Arch. Path. 60:481 (1955)

4. ADLERSBERG, D., PARETS, A.D., BOAS, E.P.: Genetics of Arteriosklerosis. J. Amer. Med. Assoc. 141:246 (1949)

5. ADLERSBERG, D., SCHAEFER, L. and DRACHMAN, S.R.: Development of Hypercholesterolemia during Cortisone and ACTH Therapy. Am. J. Med. Assoc. 144:909 (1950)

6. ADLERSBERG, D. and L.E. SCHAEFER: The Interplay of Heredity and Environment in the Regulation of Circulating Lipids and in Atherogenesis. Amer. J. Med. 26:1 (1959)

7. AHRENS, E.H. and H.S. KUNKEL: The Stabilization of Serum Lipid Emulsions by Serum Phospholipids. J. exp. Med. 90:409 (1949)

8. APPUHN, E.: Serum-Lipoide und -Proteine sowie Kohlehydrathaushalt bei idiopathischer Lipoidose. Klin. Wschr. 1955:884

9. BERNSTEIN, S.S., WILLIAMS, H.H., HUMMEL, F.C., SHEPARD, M.L. and B.N. ERIKSON: Metabolic Observation on a Child with Essential Hyperlipaemie. J. Pediatr. 14:570 (1939)

10. BORRIE, P.: Essential Hyperlipaemia and idiopathic hypercholesterolemic Xanthomatosis.

11. BREHMER, W. und P. LÜBBERS: Über eine generalisierte Xanthomatose mit Knochenbefall und diffuser Plasmazellwucherung im Knochenmark bei essentieller Hyperlipämie. Virch. Arch. 318:394 (1950)

12. BRUTON, O.C. and A.J. KANTER: Idiopathic familial Hyperlipemia. Am. J. Dis. Child. 32:142 (1957)

13. BÜRGER, M.: Die Klinik der Lipoidosen. N. dtsch. Klin. 12:583 (1934)

14. BÜRGER, M. und O. GRÜTZ: Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. Arch. f. Dermat. 166:542 (1932)

15. BÜRGER, M., SCHRADE, W. und H. LANDERS: Die diätetische Beeinflussung des Stoffwechsels bei hepatosplenomegalen Lipoidosen. Z. klin. Med. 132:594 (1937)

16. BYERS, S.O., FRIEDMAN, M. and R.H. ROSEMAN: Review: On the regulation of blood cholesterol. Metabolism. Baltim. 1:479 (1952)

17. CASTEX, M.R.: Beitrag zur Frage der erblichen familiären Hyperlipämie. Schweiz. Med. Wschr. 1960:921

18. CHAPMAN, F.D. and T.D. KINNEY: Hyperlipemia, "idiopathic lipemia". Amer. J. Des. Child. 62:1014 (1941)

19. CHRISTENSEN, S.D., DOLLERUP, E. and S.E. JENSEN: Idiopathic Hyperlipemia, latent Diabetes mellitus and severe Neuropathy. Acta med. scand. 161:57 (1958)

20. CORAZZA, L.J. and R.M. MYERSON: Essential Hyperlipemia: Report of four Cases with special reference to abdominal crisis. Am. J. Med. 22:258 (1957)

21. EPSTEIN, F.H., BLOCK, W.D., HAND, E.A. and T. FRANCIS: Familial Hypercholesterolemia, Xanthomatosis and Coronary Heart Disease. Am. J. Med. 26:39 (1959)

22. FISCHER, H. und J. POSER: Ein Beitrag zur essentiellen Hyperlipämie. Münch. med. Wschr. 1957:324

23. FRANK, L. and L.M. LEVITT: Idiopathic Hyperlipemia with secondary Xanthomatosis. Arch. Dermat. 64:434 (1951)

24. FREY, W.: Zum Problem des Cholesterinstoffwechsels. Gastroenterologia 77:87 (1951)

25. FRIEDMAN, N. and S.O. BYERS: Observations concerning the Production and Excretion of Cholesterol in Mammals. XVI. The Relationship of the Liver to the Content and Control of Plasma Cholesterol Ester. J. clin. Invest. 34:1369 (1955)

26. FRIEDMAN, M. and S.O. BYERS: Role of Hyperlipemia in the Genesis of Hypercholesterolemia. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 90:496 (1955)

27. FRIEDMAN, M., BYERS, S.O. and B. GUNNING: Observations concerning Production and Excretion of Cholesterol in Mammals. VIII. Fate of injected Cholesterol in the animal Body. Am. J. Phys. 172:309 (1953)

28. FRIEDMAN, M. and S.O. BYERS: Production of Hypercholesterolemia in the Rabbit by Infusion of Phosphatide or Neutral Fat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94:452 (1957)

29. FRIEDMAN, M., BYERS, S.O. and F. MICHAELIS: Observations concerning the Production and Excretion of Cholesterol in Mammals. IV. Role of Liver in Restoration of Plasmacholesterol after experimentally induced Hypocholesterolemia. Am. J. Phys. 164:789 (1951)

30. FULTON, J.K.: Essential Lipemia, acute Gout, peripheral Neuritis and myocardial Disease in a Negro Man. Arch. Int. Med. 89:303 (1952)

31. GARUNAS, A.: Abdominal Pain in essential Hyperlipemia. J. Am. Med. Assoc. 163:1135 (1957)

32. GIAMPALMO, A.: Über die Pathologie der Lipoidosen. Med. 1953:492

33. GOFMAN, J.W., RUBIN, L., MAC GINLEY, J.P. and H.B. JONES: Hyperlipoproteinemia. Am. J. Med. Assoc. 17:514 (1954)

34. GOODMAN, M., SHUMAN, H. and S. GOODMAN: Idiopathic Lipemia with secondary Xanthomatosis, Hepatosplenomegaly and Lipemia retinalis. J. Pediatr. 16:596 (1940)

35. GURAVICH, J.L.: Familial hypercholesteremic Xanthomatosis: A preliminary Report. Am. J. Med. 26:8 (1959)

36. HARRIS-JONES, J.N.: Hyperuricaemia and essential Hypercholesterolemia. Lancet 6974:857 (1957)

37. HARRIS-JONES, J.N., JONES, F.S. and P.S. WELLS: Xanthomatosis and essential Hypercholesterolemia. Lancet 6974:855 (1957)

38. HARSLÖF, E.: Idiopathic familial Hyperlipemia attended with Hepato-Splenomegaly. Acta med. scand. 130:140 (1948)

39. HIRSCH, E.F. and R. NAILER: Atherosklerosis. Arch. Path. 59:419 (1955)

40. HIRSCH, E.F., PHIBBS, B.P. and L. CARBONARO: Parallel Relation of Hyperglycemia and Hyperlipemia (esterified fatty acids in Diabetes). Arch. Int. Med. 91:106 (1953)

41. HIRSCH, E.F. and L. CARBONARO: Serum esterified fatty acids with Fat Tolerance Tests in Diabetes mellitus. Arch. Int. Med. 86:519 (1950)

42. HIRSCHHORN, K. and C.F. WILKINSON: The Mode of Inheritance in essential familial Hypercholesterolemia. Am. J. Med. 26:60 (1959)

43. HOLLISTER, L.E. and S.L. KANTER: Essential Hyperlipemia treated with Heparin and Chlorpromazine. Gastroenterology 29:1069 (1955)

44. HOLT, L.E.jr., AYLWARD, F.X. and H.C. TIMBRES: Idiopathic familial Lipemia. Bull. John Hopk. Hosp. 64:279 (1939)

45. HOOD, B. and S. ANGERVALL: Studies in essential Hypercholesterolemia and Xanthomatosis. Am. J. Med. 26:30 (1959)

46. HOPGOOD, W.C.: Idiopathic Hyperlipemia. New Engl. J. Med. 238:429 (1948)

47. HORLICK, L.: Serum Lipoprotein Stability in Atherosklerosis. Circ. 10:30 (1954)

48. JOEL, E.: Zur Klinik der Lipaemie. Ztschr. klin. Med. 100:46 (1942)

49. JOYNER, C.R.: Essential Hyperlipemia. Ann. Int. Med. 38:759 (1953)

50. KLATSKIN, S. and M. GORDON: Relationship between relapsing Pancreatitis and essential Hyperlipemia. Am. J. Med. 12:3 (1952)

51. KUO, P.T., WHEREAT, A.F. and O. HORWITZ: The Effect of Lipemia upon Coronary and Peripheral Arterial Circulation in Patients with essential Hyperlipemia. Am. J. Med. 26:68 (1959)

52. KOSZALKA, M.F. and J.J. LEVIN: Idiopathic Hyperlipemia. Ann. Int. Med. 33:473 (1950)

53. LEONHARD, C.J.: Hereditary Hypercholesterolaemic Xanthomatosis. Lancet 1956/2:1239

54. LEVER, W.F., SMITH, P.A.J. and HURLEY, N.A.: Idiopathic Hyperlipemia and primary Hypercholesteremic Xanthomatosis. I. Clinical Data and Analysis of the Plasma Lipids. J. Invest. Dermat. 22:33 (1954)

55. LEVER, W.F., SMITH, P.A.J. and N.A. HURLEY: Idiopathic Hyperlipemia and Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis. III. Effects of Intravenously administered Heparin on the Plasma Proteins and Lipids. J. Invest. Dermat. 22:71 (1954)

56. LEVER, W.F., HERBST, F.S. and M.E. LYONS: Analysis of the Plasma Proteins by Means of Ultra-Centrifugation before and after Heparin. Arch. Dermat. 71:150 (1955)

57. LEVER, W.F. und KLEIN, E.: Untersuchungen über die Pathogenese der idiopathischen Hyperlipämie. Dermatologica, Basel 115(4):(1957)

58. MAIMON, S.N., KIRSNER, J.B. and W.L. PALMER: Chronic recurrent Pancreatitis. Arch. Int. Med. 81:56 (1948)

59. MALMROS, H., SWAHN, B. and E. TRUEDSON: Essential Hyperlipemia. Acta med. scand. 149:91 (1954

60. MARK, A.E.: Cutaneous Xanthomas. Arch. Dermat. 78:334 (1958)

61. MARTT, J.M. and W.E. CONNOR: Idiopathic Hyperlipemia associated with coronary Atherosklerosis. Arch. Int. Med. 97:492 (1956)

62. MOVITT, E.R., GERSTL, B., SHERWOOD, F. and C.C. EPSTEIN: Essential Hyperlipemia. Arch. Int. Med. 87:79 (1951)

63. MUETHER, R.O. and W.A. KNIGHT: Chronic recurrent Pancreatitis. Gastroenterology 12:24 (1949)

64. OPITZ, H.: Hochgradige Lipaemie unklarer Genese bei einem 12-jährigen Knaben. Dtsch. med. Wschr. 1935:88

65. PARANETTO, F., CHUN-I WANG and D. ADLERSBERG: Fat Ingestion and Serum Lipoproteins. Circ. 14:502 (1956)

66. PFLEGER, L. und H. TIRSCHECK: Xanthomatose bei idiopathischer Hyperlipaemie und Pankreatitis. Wien. klin. Wschr. 1956:435

67. PIPER, J. and L. ORRILD: Essential familial Hypercholesteremia. Am. J. Med. 21:34 (1956)

68. POLANO, M.K. and H.A. SUELLEN: Clinical and experimental Aspects of Xanthomatosis. J. Invest. Dermat. 22:467 (1954)

69. POULSEN, H.M.: Familial Lipaemie; a new Form of Lipoidoses showing increase in neutral fats combined with attacks of acute pancreatitis. Acta med. scand. 138:413 (1950)

70. PRAWITZ, H.H.: Die essentielle familiäre Hyperlipämie. Med. Klinik 5 :1217 (1957)

71. PÜRSCHEL, W., S. RUST: Xanthomatöse Haut- und Organveränderungen bei Hypercholesterinaemie. Ztschr. f. Haut- u. Geschl. Krkh. 15:89 (1953)

72. RIGDON, R.H. and WILLEFORD: Sudden Death during Childhood with Xanthoma tuberosum. J. Am. Med. Assoc. 142:1268 (1950)

73. ROSENTHAL, F. und R. BRAUNISCH Xanthomatosis und Hypercholesterinaemie. Ein Beitrag zur Frage ihrer genetischen Beziehungen. Ztschr. klin. Med. 92:429 (1921)

74. ROHN, R.J., GANDEK, C. and. M. BATLEY: Severe Hyperlipemia associated with non diabetic pregnancy. Arch. Int. Med. 82:339 (1948)

75. SCHETTLER, G.: Handbuch d. inn. Medizin, Bd. VII/2. 4. Aufl., Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

76. SCHETTLER, G., LÖHR, S.W. und E. STEIN: Die Bedeutung der essentiellen Hyperlipämie und Hypercholesterinämie für die Entstehung von Herzinfarkten. Dtsch. med. Wschr. 1957:610

77. SCHETTLER, G., EGGSTEIN, M. und H. JOBST: Die essentielle Hyperlipämie. Dtsch. med. Wschr. 1958:1

78. SCHILLING, F. und A. GAMP: Essentielle familiäre hypercholesterinämische Xanthomatose. Acta hepatologica 5:146 (1957)

79. SCHÖLL, H. und G. SCHETTLER: Heparinklärfaktor und Lipoidstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. 1957:1405

80. SCHRADE, W., BECKER, S. und E. BÖHLE: Das Krankheitsbild der idiopathischen Hyperlipidämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 201:344 (1954)

81. SECKFORT, H. und O. BRAUN-FALCO: Acetalphosphatide bei xanthomatösen Erkrankungen. Klin. Wschr. 1957:866

82. SOFFER, A. and S. MURRAY: Prolonged Observations of the Cardiovascular Status in Essential Hyperlipemia. Circ. 10:255 (1954)

83. SPIER, W.: Kongenitale Xanthomatose. Ztbl. Haut u. Geschl. 79:179 (1949)

84. STANLEY, M.N. and H.S. CHENG: Intestinal Secretion, Absorption and Excretion of Cholesterol in Man. J. clin. Invest. 34:964 (1955)

85. STANLEY, M.M. and S.J. THANNHAUSER: The Absorption and Disposition of orally administered J_{131} labeled Fat in Man. J. Lab. and Clin. Med. 34:1634 (1949)

86. THANNHAUSER, S.J.: Lipidoses. Diseases of the cellular Metabolism. Oxford University Press, New York 1950

87. THANNHAUSER, S.J.: Serum Lipids and their Value in Diagnosis. New Engl. J. Med. 237:515/546 (1947)

88. TRENCKMANN, H.: Idiopathische Hyperlipidämie mit coronaren und peripheren Durchblutungsstörungen. Ärztl. Wschr. 1956:423

89. WALKER, A.E. and J.J. STEWART: Xanthoma tuberosum. Arch. Dermat. 71:538 (1955)

90. WEBER, S.: Über einen Fall von Xanthomatosis cutis einhergehend mit Gerontoxon juvenile. Dermat. Wschr. 1952:729

91. WELIN, G.: Coronary sklerosis as a symptom of xanthomatosis. Acta med. scand. 134:53 (1949)

92. WIJNHAUSEN, O.J.: Über Xanthomatose in einem Fall rezidivierender Pankreatitis. Berl. klin. Wschr. 1921:1268

93. WILKINSON, C.F., HAND, E.A. and M. FLIEGELMANN: Essential familial Hypercholesterolemia. Ann. Int. Med. 29:671 (1948)

94. WULF, K.: Xanthomatose und Vitamin A. Ztbl. Haut u. Geschl. 73:176 (1949)

95. ZARAFONETIS, C., SEIFTER, J., BAEDER, D.H. and J.P. LALAS: Current Clinical Status of Lipid-Mobilizer-Hormon. Arch. Int. Med. 104:974 (1959)

96. ZÖLLNER, N.: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Verl. Georg Thieme, Stuttgart 1957

97. ZÖLLNER, N.: Angeborene Stoffwechselstörungen. Dtsch. med. Wschr. 1958:609/688

Nachtrag:

98. BLOOR, W.R.: The determination of small amounts of lipid in blood plasma. J. biol. Chem. 77:53 (1928)

99. SPERRY, W.M.: Lipide Analysis. in GLICK, D.: Methods of biochemical Analysis, Vol. 2 Interscience Publ. Inc. New York 1955, p. 83

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Pezold recht herzlich für seine freundliche Überstützung, die er mir zuteil werden ließ, bedanken.

Lebenslauf

Am 1. Mai 1930 wurde ich als 1. Tochter des Diplomlandwirtes Dr. Max Leichsenring und seiner Ehefrau Johanna, geb. Bauch, in Ronneburg/Thür. geboren.

Von 1936-1940 besuchte ich die Volksschule in Altenburg, von 1940-1948 die Oberschule für Mädchen. Im Juni 1948 legte ich die Reifeprüfung ab.

Da ich nicht zum Medizinstudium zugelassen wurde, absolvierte ich einen Lehrgang für med.-techn. Assistentinnen in Jena und arbeitete anschließend im Krankenhaus Bleicherode.

1955 erhielt ich die Zulassung zum Studium an der Freien Universität Berlin. 1957 legte ich das Physikum ab. Am 27.4.1961 beendete ich das Staatsexamen mit dem Prädikat "Sehr gut".